



PCT

## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<b>(51) 国際特許分類6</b>  <b>A61K 47/26</b>	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b>  <b>WO95/28963</b>  <b>(43) 国際公開日</b>  <b>1995年11月2日 (02.11.95)</b>
<b>(21) 国際出願番号</b> <b>(22) 国際出願日</b>  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平6/85114      1994年4月22日 (22.04.94)      JP  <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP) <b>(72) 発明者: および</b> <b>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)</b> 渡辺俊典(WATANABE, Shunsuke) [JP/JP] 〒426 静岡県藤枝市青葉町4丁目7番29号 Shizuoka, (JP) 河合 均(KAWAI, Hitoshi) [JP/JP] 〒425 静岡県焼津市大住180-1 Shizuoka, (JP) 勝眞正孝(KATSUMA, Masataka) [JP/JP] 〒426 静岡県藤枝市駿河台1丁目3番1-201号 Shizuoka, (JP) 福井宗夫(FUKUI, Munao) [JP/JP] 〒426 静岡県藤枝市南駿河台5丁目13番14号 Shizuoka, (JP)		<b>(74) 代理人</b> 弁理士 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.) 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 特許情報部内 Tokyo, (JP)  <b>(81) 指定国</b> AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, US, UZ, VN, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許(KE, MW, SD, SZ, UG).  添付公開書類  国際調査報告書

**(54) Title : COLON-SPECIFIC DRUG RELEASE SYSTEM****(54) 発明の名称** 結腸特異的薬物放出システム**(57) Abstract**

A system for releasing a drug specifically in the colon of a gastrointestinal tract, which comprises a drug (b) coated with an organic-acid-soluble macromolecular substance (a) and a saccharide (c) which rapidly generates an organic acid by the action of enteric bacteria in a lower gastrointestinal tract; and a colon-specific drug-releasing oral preparation comprising a composition containing a drug (b) coated with an organic-acid-soluble macromolecular substance (a) and a saccharide (c) which rapidly generates an organic acid by the action of enteric bacteria in a lower gastrointestinal tract, which composition is coated with an enteric macromolecular substance (d). The above system and preparation utilize enteric bacteria, do not generate harmful substances originating in a release initiation mechanism, and have an enhanced colon specificity.

(57) 要約

有機酸により溶解する高分子物質 (a) で被覆された薬物 (b) と、消化管下部で腸内細菌により有機酸を速やかに発生する糖類 (c) とから成る消化管中の結腸で特異的に薬物を放出するシステム、並びに有機酸により溶解する高分子物質 (a) で被覆された薬物 (b)、及び消化管下部で腸内細菌により有機酸を速やかに発生する糖類 (c) を含有する組成物が、腸溶性の高分子物質 (d) で被覆されたことから成る結腸特異的薬物放出経口組成物。

腸内細菌を利用し、放出開始機構にもとずく有害物質が生じず、分解速度が早く、より結腸特異性の高い薬物放出システム並びに製剤を提供する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
AT	オーストリア	ES	スペイン	LR	リベリア	SD	スーダン
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	FR	フランス	LV	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GB	イギリス	MC	モナコ	SI	スロベニア共和国
BG	ブルガリア	GE	グルジア	MD	モルドバ	SK	スロバキア共和国
BJ	ベナン	GN	ギニア	ML	マリ	SN	セネガル
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SZ	ス威士ランド
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TD	チャド
CA	カナダ	IE	アイルランド	MR	モリタニア	TG	トーゴ
CC	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MW	マラウイ	TJ	タジキスタン
CF	コンゴ	IS	アイスランド	MX	メキシコ	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	JP	日本	NE	ニジェール	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	KE	ケニア	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CI	コート・ジボアール	KR	韓国	NO	ノルウェー	US	米国
CM	カムeroon	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
CN	中国	LI	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル	VN	ヴェトナム
CZ	チェコ共和国			RO	ルーマニア		
DE	ドイツ						
DK	デンマーク						

## 明 細 書

## 結腸特異的薬物放出システム

## 技術分野

本発明は薬物放出システム、特に、消化管中の結腸で薬物を特異的に放出するシステムに関する。更に、詳しくは、有機酸により溶解する高分子物質（a）で被覆された薬物（b）と、消化管下部で腸内細菌により速やかに有機酸を発生する糖類（c）とから成る消化管中の結腸で薬物を特異的に放出するシステム、並びに有機酸により溶解する高分子物質（a）で被覆された薬物（b）、及び消化管下部で腸内細菌により有機酸を速やかに発生する糖類（c）を含有する組成物が、腸溶性高分子物質（d）で被覆されたことから成る結腸特異的薬物放出経口組成物に関する。

## 背景技術

最近の10年間で、薬物送達（放出）の分野に於て急速な進歩がみられた。特に多くの薬物送達（放出）システムが開発され、薬物の放出制御に影響を与えてきている。

そして、消化管中の結腸で薬物を放出させることは、潰瘍性大腸炎等の局所治療に関して、局所に薬物を高濃度に集積させること、小腸での吸収が起らないことから、全身性の副作用の低減につながり、治療効果の向上に明らかに有用である。一方、全身性の薬物を考えた場合、結腸は小腸と比較して、長さが短く、マイクロビリが発達していないことから、吸収有効面積が狭い、極性化合物の透過性が小さい等不都合な点があるが、上行結腸の移動時間だけでも、若年者で平均3時間、高齢者で平均10時間（本郷ら、日平滑筋誌24, 55-60, 1988）と小腸の移動時間3ないし4時間と比較して同等以上であり、吸収有効時間が長い。また、ペプタイド、タンパク系薬物の投与部位として結腸を考えた場合、消化酵素の分泌がなく、大腸粘膜のペプチダーゼ活性が小腸に比較して低いとい

う (Kopecek ら, Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mat. 17, 130-131 (1990)) 利点があり, 薬物を結腸で放出させることにより, より大きな全身性の生物学的利用率を得ることが出来る。

これまでに消化管下部, 特に結腸を標的とした製剤は数多く報告されている。これらシステムは大きく 4 種類に分類される。第 1 は, pH の変化に対応して薬物を放出する, いわゆる遅延放出型 (Delayed Release System), 第 2 が一定時間後に薬物を放出する時限放出型 (Timed-Release System), 第 3 が消化管下部に腸内細菌が多いことを利用したシステム (Microflora Enzyme System), 第 4 が大腸に特異的なレクチン様物質を利用したシステムである。

第 1 の遅延放出型システムは, pH 変化によって溶解するシステムでアクリル系あるいはセルロース系腸溶性基剤を用いたシステムで, 製剤の調製が簡単であることから数多くの報告がなされている。例えば, アクリル系腸溶性基剤 Eudragit S を用いたシステムだけでも, ベーリンガー, マンチェスター大, サール社を初め数多くの報告がなされている。しかし, 1993 年のアメリカ薬学会 (AAPs) においてマンチェスター大のグループが腸溶性基剤を用いた彼らのシングルユニット製剤は pH 変化というよりも消化管内の製剤の移動が放出時間を規定しており, 結腸特異性が低いことを報告しており, その他の同様なシステムにおいても結腸で薬物を特異的に放出するには至らないことが考えられる。

第 2 の時限放出型は藤沢薬品工業の Time Erosion System (TES), R. P. Scherer の Pulsincap 等に代表されるシステムであるが, これらは消化管内の製剤の移動時間に放出部位が規定されることになり確実に消化管下部で薬物を放出させることは困難である。消化管内の製剤の移動は胃排出時間の影響が大きいことから腸溶性とする場合もあるが, 小腸内の運動性も個体内, 個体間で異なっており, また病態により大きく異なることが報告されていることから結腸特異的に薬物を放出することは困難である。

第 3 の腸内細菌を利用したシステムは近年になって数が急増した。これらは, オハイオ大のグループ (M. Saffran et al. Science 233: 1081(1986)) 及びユタ大のグループ (J. Kopecek et al. Pharmaceutical Research 9(12)1540-1545

(1992)) が報告している Azoaromatic polymer が腸内細菌のアゾ還元酵素によって分解されることを利用するシステム、及びヘブライ大 (特表平 5-508631)、フライブルグ大 (K. H. Bauer et al. *Pharmaceutical Research* 10(10) S218(1993)) のグループが報告している Polysaccharide が腸内細菌の  $\beta$ -ガラクトシダーゼにより分解されることを用いたシステムに大別される。その他には帝国製薬のキトサンを用いたキトサナーゼにより分解されるシステムがある (特開平 4-217924, 225922)。これら、システムのうち Azoaromatic polymer を用いたものは、腸内細菌による分解速度が遅く (J. Kopecek et al. *Pharmaceutical Research* 9(12)1540-1545(1992))、アゾ結合由来の有害物質産生の可能性があり長期利用に堪えない可能性がある。また、実際にインスリンを含有する製剤を調製しビーグル犬に投与したがその効果は低い (M. Saffran et al. *Biochemical Society Transactions*, 18(5)752-754(1990))。Polysaccharide を用いたシステムに関しては、元来食物繊維として摂取されている物質を用いているため安全性に関しては問題ないと考えられるが、ノッチング大のグループによればペクチンは腸内細菌による分解速度が遅く、人工腸液中の方が早く薬物を放出した (W. G. Cook et al. *Pharmaceutical Research* 10(10)S223(1993)) ことから結腸特異的薬物放出システムと言えない。同様に、ヘブライ大の報告でも人工腸液中での薬物の放出は制御出来ていない。

第 4 の、大腸内に存在するレクチン様物質を用いたシステムはユタ大の Kopecek らにより報告されている (J. Kopecek et al. *Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mat.* 17, 130-131(1990))。この技術は、モルモットの大腸に特異的に存在するフコースを認識するレクチン様物質を利用し、高分子にフコースと薬物をアゾ結合させた高分子薬物であり、結腸内の移動を制御するとともにアゾ還元酵素により薬物を放出させる技術である。しかし、このフコースを感知するレクチンは現在モルモットに特有のものであり、ラットには存在せず実際にヒトに直接適用出来るものではない。

以上の如く、消化管中の結腸での薬物放出システムが種々検討されていたが、いずれも、なお、不十分であった。

本発明者等は、上記第3の腸内細菌を利用したシステムに着目し、研究した。

ヒトの体内に存在する細菌は、口腔内で多く、胃内では酸性度が大きいためほとんど細菌は存在せず、小腸上部においてもほとんど細菌は存在しない。しかし回腸から盲腸、結腸へ行くに従い腸内細菌は飛躍的に増加する。このため盲腸から上行結腸では、消化できなかった糖類が腸内細菌により分解され、弱酸性（pH 5付近）になっていることが報告されている（S. S. Davis, Novel Drug Delivery and its Therapeutic Application, p. 89-101, edited by L. F. Prescott, W. S. Nimmo printed by JOHN WILEY & SONS, NEW YORK）。

EVANS の報告（Gut, 29, p. 1035-1041, 1988）では小腸中部のpHは平均6.6であり、盲腸部のpHは平均6.4となっておりその変化は非常に小さい。また他の文献でEVANS は盲腸のpHを4.5から7.5としており、盲腸のpHは個体差により大きく変動することを報告している。さらに他の研究者の報告では、盲腸内のpHが低下していないという報告もあり、実験動物においてはある程度食事により、盲腸内のpHをコントロールできるが、ヒトにおいてはコントロールができないと考えられる。

従って、個体間、食事の摂取等により盲腸付近のpHが影響されず、結腸における薬物の放出が、時間制御によるものでない部位特異的な薬物放出システムが要望されていた。

#### 発明の開示

本発明者等は、結腸特異的な薬物放出システムを研究するに当たり、腸内細菌を利用して有機酸を発生させることが出来れば、有機酸で溶解する被膜で保護せしめた薬物の放出が可能となり、盲腸付近のpHに影響されず、且つ、結腸における薬物の放出が時間制御によらず、結腸部位特異的な薬物放出システムが可能であると考えた。腸内細菌によって分解されて有機酸を発生する物質としては、先ず、炭水化物、特に、糖類が考えられるが、製剤成分として従来用いられている糖類は、消化管内の消化酵素により分解されるか、消化管から直接吸収されてしまうが、製剤成分として従来殆ど用いられていない糖類の中に消化酵素により

分解されず、且つ、消化管から直接吸収されないとされている糖類が存在することに着目した。その様な糖類としては、ラクチュロース、ラフィノース、セルビオース、スタキオース、フラクトオリゴ糖がある。

そこで、本発明者等は、ラクチュロースが消化管下部に存在する腸内細菌により分解されるか否かを、先ず、検討した。その結果、意外にも速やかに分解されて有機酸を発生することを知った。次いで、本発明者等は、有機酸により溶解する高分子物質（a）で被覆された薬物（b）を消化管下部に送達せしめ、それと同時に、ラクチュロースを消化管下部に送達せしめると、ラクチュロースが腸内細菌により分解されて有機酸を速やかに発生し、発生した有機酸により高分子物質（a）が溶解して、薬物（b）が結腸で特異的に放出されることを見出し、本発明を完成した。

更に、本発明者等は研究した結果、消化酵素により分解されたり、消化管から直接吸収される物質であっても、腸溶性、即ち、胃内では溶解せず小腸内で溶解する高分子物質（d）で当該物質を被覆せしめることによって、容易に当該物質を消化管下部に到達せしめることが出来るので、腸内細菌により分解されて有機酸を容易に発生させる物質であれば、ラクチュロースと同様に用いることが出来ることを見出した。この場合、当該物質を予め有機酸により溶解する高分子物質（a）で被覆せしめた後、腸溶性高分子物質（d）で被覆せしめることがより好ましい。該物質を消化管下部により効率的に到達せしめる為である。

そして、腸内細菌により有機酸を発生する物質は、構造的には、炭水化物、特に糖類及び糖アルコール等の誘導体が考えられ、また、有機酸の速やかな発生には、腸内細菌の存在する消化管下部の状態を鑑みると水に対する溶解性が問題であると考えられたので、種々検討した。その結果、糖類では、水に対する溶解性が中程度のラクトースや低いリボースは、有機酸により溶解する高分子物質（a）の被膜を透過した少量の水分ではほとんど溶解しないため有機酸の速やかな発生が認められなかった。これに対し、溶解性の高いシュクロース、グルコース、キシロース、フルクトース、マルトース、ガラクトースではラクチュロースと同様に有機酸の速やかな発生が認められた。一方、糖アルコールでは、水に対する

溶解性が中程度のマンニトールや溶解度の低いマルトールばかりでなく、溶解度の高いソルビトール、キシリトールでも有機酸の速やかな発生は認められなかった。従って、有機酸を速やかに発生する物質としては、水に対する溶解性の高い糖類が、特に、好適に使用できることを見出した。

即ち、本発明は、消化管中の結腸で特異的に薬物を放出するシステムに関する。更に詳しくは、有機酸により溶解する高分子物質（a）で被覆された薬物（b）と、消化管下部で腸内細菌により有機酸を速やかに発生する糖類（c）とから成る消化管中の結腸で特異的に薬物を放出するシステムに関する。

そして、本発明のシステムは、該高分子物質（a）で被覆された薬物（b）及び有機酸を発生する糖類（c）を消化管下部に送達せしめるには、それ等を腸溶性の高分子物質（d）で被覆することによって行うのが好適である。具体的には、薬物（b）と糖類（c）とを別々の組成物とする場合と、同一の組成物とする場合の以下の2態様がある。

1) 別々の組成物とする場合：

有機酸により溶解する高分子物質（a）で被覆された薬物（b）が更に腸溶性の高分子物質（d）で被覆された組成物（1）と、消化管下部で腸内細菌により有機酸を速やかに発生する糖類（c）が、所望により、腸溶性の高分子物質（d）で被覆された組成物（2）とから成る消化管中の結腸で特異的に薬物を放出するシステム。

[ここで、この場合の具体的な態様は、組成物（1）と組成物（2）とを一つの製剤として投与する場合と、別々の製剤として投与する場合とがある。]

2) 同一の組成物とする場合：

有機酸により溶解する高分子物質（a）で被覆された薬物（b）、及び消化管下部で腸内細菌により有機酸を速やかに発生する糖類（c）を含有する組成物が、更に、腸溶性の高分子物質（d）で被覆されたことから成る消化管中の結腸で特異的に薬物を放出するシステム。

[ここで、糖類（c）の使用は、薬物（b）と共に用いる場合と、薬物（b）の被覆物として用いる場合の2態様がある。後者は、更に、高分子物質（a）



で被覆された薬物 (b) を糖類 (c) で被覆する場合と、糖類 (c) で被覆された薬物 (b) を高分子物質 (a) で被覆する場合と、糖類 (c) 及び高分子物質 (a) で薬物を被覆する場合とがある。]

更に、本発明は、結腸特異的薬物放出経口組成物に関する。更に、詳しくは、有機酸により溶解する高分子物質 (a) で被覆された薬物 (b)、及び消化管下部で腸内細菌により有機酸を速やかに発生する糖類 (c) を含有する組成物が、腸溶性の高分子物質 (d) で被覆されたことから成る結腸特異的薬物放出経口組成物に関する。ここで、糖類 (c) の使用は、薬物 (b) と共に用いる場合と、薬物 (b) の被覆物として用いる場合の以下の2態様がある。後者は、更に、高分子物質 (a) で被覆された薬物 (b) を糖類 (c) で被覆する場合と、糖類 (c) で被覆された薬物 (b) を高分子物質 (a) で被覆する場合と薬物 (b) を糖類 (c) 及び高分子物質 (a) で被覆する場合とがある。

具体的には、以下の組成物に関する。

- 1) 薬物 (b) 及び消化管下部で腸内細菌により有機酸を速やかに発生する糖類 (c) が有機酸により溶解する高分子物質 (a) で被覆され、更に、腸溶性の高分子物質 (d) で被覆されたことから成る結腸特異的薬物放出経口組成物。
- 2) 有機酸により溶解する高分子物質 (a) で被覆された薬物 (b) が消化管下部で腸内細菌により有機酸を速やかに発生する糖類 (c) で被覆され、更に、腸溶性の高分子物質 (d) で被覆されたことから成る結腸特異的薬物放出経口組成物。
- 3) 消化管下部で腸内細菌により有機酸を速やかに発生する糖類 (c) で被覆された薬物 (b) が有機酸により溶解する高分子物質 (a) で被覆され、更に、腸溶性の高分子物質 (d) で被覆されたことから成る結腸特異的薬物放出経口組成物。
- 4) 有機酸により溶解する高分子物質 (a) 及び消化管下部で腸内細菌により有機酸を速やかに発生する糖類 (c) で被覆された薬物 (b) が、更に腸溶性の高分子物質 (d) で被覆されたことから成る結腸特異的薬物放出経口組成物。

また、本発明は、前記システムで別々の組成物を一つの製剤として投与する

態様の組成物に関する。更に詳しくは、有機酸により溶解する高分子物質（a）で被覆された薬物（b）と、所望により、有機酸により溶解する高分子物質（a）で被覆された消化管下部で腸内細菌により有機酸を速やかに発生する糖類（c）とから成る組成物が、更に、腸溶性の高分子物質（d）で被覆されたことから成る結腸特異的薬物放出経口組成物に関する。

また、本発明は、有機酸により溶解する高分子物質（a）で被覆された薬物（b）、及び、所望により水不溶性の放出制御物質（e）で被覆された消化管下部で腸内細菌により有機酸を速やかに発生する糖類（c）を含有する組成物が、水不溶性の放出制御物質（e）で、所望により、これに穴を開ける物質（f）で被覆され、更に、腸溶性の高分子物質（d）で被覆されたことから成る結腸特異的薬物放出経口組成物に関する。本組成物は、所望により腸溶性の高分子物質（d）による被膜の内層に、水透過性の放出制御物質（e）の被膜（所望により穴を開ける物質（f）を共存）を設けることにより、腸内細菌による有機酸の発生、高分子物質（a）の溶解、薬物（b）の放出をより効率よく行う為の組成物である。この様な皮膜（d）の内層に皮膜（e）を設けることは本発明の組成物の全てについて行うことが可能である。

更に、本発明は、消化管中の結腸で特異的に薬物を放出させる方法に関する。更に、詳しくは、有機酸により溶解する高分子物質（a）で被覆された薬物（b）と、消化管下部で腸内細菌により有機酸を速やかに発生する糖類（c）とから成る組成物が、更に、腸溶性の高分子物質（d）で被覆されたことから成る、消化管中の結腸で特異的に薬物を放出させる方法に関する。

以下、本発明を更に説明する。

先ず、本発明結腸特異的薬物放出システムの基本概念を図解する（図1参照）。

本発明システムは、①有機酸を発生する糖類（c）からなる構成単位、および②腸内細菌によって分解されて発生する有機酸（a）により被覆された薬物（b）が、更に、腸溶性、即ち、胃内で溶解せず小腸内で溶解する高分子物質（d）で被覆された構成単位からなる。このとき必要により、腸内細菌によって分解され有機酸を発生する糖類（c）は、腸溶性の高分子物質により被覆されていてもよ

い。これら2つの構成単位を同時にヒトもしくは哺乳類に経口投与した場合、胃内のpHは一般にpH6以下であることから、2つの構成単位はほとんど変化せず胃を通過して小腸に移行する。小腸内ではpHが6～7であることから外層のpH6以上で溶解する膜、即ち、腸溶性の高分子物質(d)で被覆された被膜が溶解する。ここで、薬物(b)を含有する②の構成単位は内層のpH6未満で溶解する膜、即ち有機酸により溶解する高分子物質(a)で被覆された被膜により保護されており、小腸内では薬物の放出が起こらない。一方、①の構成単位である腸内細菌によって分解され有機酸を発生する糖類(c)は、小腸内で溶出する。溶出した糖類(c)は、回腸から盲腸、結腸へ行くに従い飛躍的に増加する腸内細菌により分解されて有機酸を発生する。ここで発生する有機酸により、薬物(b)を含有する構成単位は、pH6未満で溶解する膜、即ち有機酸により溶解する高分子物質(a)が溶解することにより薬物(b)は結腸で特異的に放出される。

即ち、本発明は、消化管下部で腸内細菌により分解され有機酸を発生する糖類(c)、有機酸により溶解する、即ち、pH6未満で溶解する高分子物質(a)及び腸溶性、即ち、pH6以上で溶解する高分子物質(d)及び薬物(b)の組み合わせからなり、結腸で特異的にかつ速やかに薬物を放出することを特徴とする、結腸特異的薬物放出システムである。

本発明に用いられる消化管下部で腸内細菌によって分解されて有機酸を発生する糖類(c)としては、腸内細菌により速やかに分解され有機酸を発生する糖類であれば単糖、多糖をとわず制限はない。好ましくは消化管内の消化酵素により分解されない、あるいは消化管から直接吸収されない、2糖類以上の糖である。また、有機酸を速やかに発生する糖類としては、速やかに溶解し分解されて有機酸を発生することが好ましい。従って、該糖類の水に対する溶解度として高いものが好ましく、具体的には該糖類1gを溶解させるに必要な水の量として5ml未満、即ち20重量(w)/容量(v)%超過のものが挙げられる。具体的には、腸内細菌による分解速度が早い合成2糖であるラクチュロース、ラフィノース、セルビオース、スタキオースあるいはフラクトオリゴ糖等である。フラクトオリ

ゴ糖としては、好ましくは、乳糖果糖例えば乳果オリゴL S-55p（林原商事（株））が挙げられる。

また、消化酵素により分解されたり、消化管から直接吸収される糖類であっても、腸溶性、即ち、胃内では溶解せず小腸内で溶解する高分子物質（d）で被覆せしめることによって、上記ラクチュロース等と同様に用いることができる。

これ等の糖類は、予め有機酸により溶解する高分子物質（a）で被覆せしめた後、腸溶性高分子物質（d）で被覆せしめることが、より好ましい。該糖類を消化管下部へ、より効率的に到達せしめる為である。具体的には、シュクロース、グルコース、キシロース、フルクトース、マルトース、ガラクトース等である。

前記した通り、ヒトの体内に存在する細菌は、口腔内で多く、胃内では酸性度が大きいためほとんど細菌は存在しない。また、小腸上部においてもほとんど細菌は存在しない。しかし回腸から盲腸、結腸へ行くに従い腸内細菌は飛躍的に増加する。ここで特に著しい特徴は嫌気性菌の増加であって、ヒトにおいてはBacteroidaceae（バクテロイデス科）、Bifidobacterium sp.（ビフィドバクテリウム属）、Eubacterium sp.（ユーバクテリウム属）、Clostridium sp.（クロストリジウム属）、Peptococcaceae（ペプトコッカス科）が主要菌叢を構成し、次いでEnterobacteriaceae sp.（腸内細菌科）、Streptococcus sp.（連鎖球菌属）、Lactobacillus sp.（乳酸杆菌属）、Veillonella sp.（ベイヨネラ属）が検出される。腸内細菌叢は健康体であれば個体内での変動は少ないものの、個体間、ストレス、食事、疾病時では変動がみられる。しかし、変動は特定の細菌叢に限られており、糖類の分解に寄与する細菌叢がすべて検出されないというような大きな変動ではない。細菌が糖類を吸収し代謝する過程で種々の有機酸が発生する。発生する有機酸は糖によっても異なるが、主に酢酸、プロピオン酸、酪酸であり、これらは腸管から吸収されヒトあるいは動物のエネルギー源となる。

本システムにおいては十二指腸付近で腸溶性（即ち、pH 6以上で溶解する）高分子物質（d）が溶解して腸内細菌が、水とともに製剤内部に進入することにより、有機酸を発生する糖類（c）が溶解し、腸内細菌がこの糖類を分解して有機酸が発生し、pHの低下が生起し有機酸により溶解する（即ち、pH 6未満で

溶解する) 高分子物質 (a) を溶解する。また、水の浸入とともに糖類 (c) が外側に浸出し、腸内細菌により分解される。この時、腸溶性の高分子物質 (d) のみでは有機酸を発生する糖類 (c) が溶解し、拡散すると十分な効果が期待できない可能性が生じる。そこで有機酸を発生する糖類 (c) 及び薬物 (b) を含有する組成物を有機酸により溶解する高分子物質 (a) で被覆するか、または同高分子物質 (a) で被覆した薬物 (b) 及び有機酸を発生する糖類 (c) から成る組成物を水透過性の放出制御膜 (e) で被覆しても良い。水の透過が不十分な場合、糖の溶解が十分になされないために有機酸の発生が遅れ、十分に効果が発揮できない可能性が生じる。そこで、糖類の溶解を促進する意味で水透過性の放出制御膜 (e) には穴を開ける物質 (f) を含有しても良いし、有機酸により溶解する高分子物質 (a) には、同高分子物質 (a) よりも水透過性の優れた物質、即ち、水を透過させる物質 (e) を含有しても良い。また、有機酸により溶解する高分子物質 (a) による被覆層と腸溶性の高分子物質 (d) による被覆層の間に、有機酸を発生する糖類 (c) を含有する場合には、例えば有機酸を発生する糖類 (c) が有機酸により溶解する高分子物質 (a) による被覆層に更に被覆され、所望により水透過性の放出制御物質 (e) を被覆したものが、また、有機酸を発生する糖類 (c) および有機酸により溶解する高分子物質 (a) を含有したものを被覆したものが本発明製剤の実施態様のひとつとして挙げられる。

本発明に用いられる糖類、たとえば、合成2糖であるラクチュロースは、消化管下部、結腸で主に *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* などの腸内細菌によって分解され乳酸、酢酸などを生じるが、糖尿病患者では *Bifidobacterium*, *Streptococcus* がわずかに減少しているものの *Lactobacillus* には変化が見られないことから、ラクチュロースの分解性には大きな影響をあたえるものではないと考えられる。また、ラフィノース、セルビオース、スタキオース、マルトースあるいはフラクトオリゴ糖も、分解される腸内細菌にわずかな違いがあるもののラクチュロース同様結腸内の主要菌叢により速やかに分解されることから、菌叢のわずかな変動によってそれらの分解性が大きく低下することはないと考えられる。更に、シュクロース、グルコース、キシロース、フルクトース、

マルトース、ガラクトースも同様と考えられる。

腸内細菌の作用によって発生した有機酸は、人工的にpHを低下させ内側の高分子物質(a)からなる被膜を溶解させるとともに、薬物の吸収を改善することにも寄与する。

本発明に用いられる腸内細菌によって分解されて有機酸を発生する糖類の添加量としては、通常製剤化の賦形剤として用いられる量であれば特に制限はない。具体的には、1%~99.9%、好ましくは5%~99.9%、更に好ましくは10%~99.9%である。

本発明に用いられる有機酸により溶解する高分子物質(a)としては、薬学的に許容され得るものであれば特に制限はない。好ましくは、pH6未満で溶解する高分子物質であり、特に好ましくは、pH5.5以下で溶解する高分子物質が挙げられる。具体的な高分子物質としては、例えば、メタアクリル酸ジメチルアミノエチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチルコポリマー(商品名オイドラギットE)、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート(商品名AEA(三共))、キトサン等を挙げることが出来る。また、必要に応じて水透過性の放出制御物質(e)を含有してもよい。水透過性の放出制御物質(e)としては薬学的に許容される物質であれば特に制限はないが、例えばアクリル酸エチルとメタアクリル酸メチルとメタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルの共重合体(商品名:オイドラギットRS, ローム・アンド・ハース社製)、エチルセルローズ(商品名:エトセル, ダウケミカルズ社製)、ヒドロキシプロピルセルロース(商品名:TC-5, 信越化学社製)、ヒドロキシプロピルセルロース(商品名:HPC, 日本曾達社製)ポリエチレンオキサイド、ポリビニルピロリドン等を挙げることが出来る。これらは、単独または適宜混合して用いられる。また、必要に応じて可塑剤を含有していてもよい。可塑剤としては薬学的に許容される物質であれば制限はないが、例えばトリアセチン、マクロゴール400、クエン酸トリエチル、Tween80、ヒマシ油等が用いられる。

また、水不溶性であり水透過性の放出制御物質(e)は、有機酸を発生する糖類(c)を含む錠剤あるいは顆粒からの糖類の放出制御、あるいは膜内に存在す

る錠剤、顆粒剤の分散を防止するための保持膜として用いられる。この場合、有機酸により溶解する高分子物質（a）による被膜と腸溶性の高分子物質（d）による被膜の間に用いられてもよい。

穴を開ける物質（f）は、水の浸透を促進する目的あるいは腸内細菌が十分透過できる穴を放出制御膜に設けるために用いられ、穴を開ける物質としては積層した時に、腸内細菌の大きさ（約4マイクロメートル）以上の粒子径を有し、水に可溶なものであれば制限はないが好ましくはNaCl等の塩類またはグルコース等の水に易溶性の糖類が用いられる。

本発明に用いられる腸内細菌によって分解されて発生する有機酸により溶解する高分子物質（a）の被覆量としては、通常製剤化の高分子物質の被覆量として用いられる量であれば特に制限はない。具体的には、1%～50%、好ましくは2.5%～40%である。

本発明に用いられる腸溶性、即ち、胃内で溶解せず小腸内で溶解する高分子物質（d）としては、薬学的に許容され得るものであれば特に制限はない。好ましくは、pH6以上で溶解する高分子物質である。具体的な高分子物質としては、例えば、メタアクリル酸メチルとメタアクリル酸の1：1の共重合体（商品名：オイドラギットL、ローム・アンド・ハース社製）、メタアクリル酸メチルとメタアクリル酸の2：1の共重合体（商品名：オイドラギットS、ローム・アンド・ハース社製）、アクリル酸エチルとメタアクリル酸の1：1の共重合体（商品名：オイドラギットLD-55、ローム・アンド・ハース社製）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（JPHI）、セルロースアセテートフタレート（JPHI）、シェラック（JPHI）等を挙げることが出来る。これらは、単独または適宜混合して用いられる。また、必要により、これらはさらに可塑剤を添加してもよい。可塑剤として、例えばトリアセチン、マクロゴール400、クエン酸トリエチル、Tween 80、ヒマシ油等が用いられる。

本発明の『消化管下部』とは、回腸から結腸までの部分を意味する。また、『結腸』とは、盲腸から直腸までの大腸の部分を意味する。盲腸は、大腸が始まり、回腸が片側から開く盲嚢である。

本発明の『消化管上部』とは、胃から十二指腸、空腸までの部分を意味する。

本発明に用いられる薬物（b）としては特に制限はない。

代表的な薬物としては、消化管上部で分解され易く、消化管下部で吸収されて薬理活性を示す各種ポリペプチド、タンパク質およびこれらの誘導体等を本発明の主薬として有効に用いることができる。例えば、インスリン、カルシトニン、アンギオテンシン、バゾプレシン、デスモプレシン、LH-RH（黄体形成ホルモン放出ホルモン）、ソマトスタチン、グルカゴン、オキシトシン、ガストリン、シクロスポリン、ソマトメジン、セクレチン、h-ANP（ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド）、ACTH（副腎皮質刺激ホルモン）、MSH（黒色素胞刺激ホルモン）、 $\beta$ -エンドルフィン、ムラミルジペプチド、エンケファリン、ニューロテンシン、ポンペシン、VIP（血管作用性腸ペプチド）、CCK-8（コレシストキニン-8）、PTH（副甲状腺ホルモン）、CGRP（カルシトニン遺伝子関連ペプチド）、TRH（チロトロピン放出ホルモン）、エンドセリン、hGH（ヒト成長ホルモン）、また、インターロイキン、インターフェロン、コロニー刺激因子、腫瘍壊死因子等のサイトカイン類、およびこれらの誘導体等が挙げられる。

上記ペプチド、タンパク質には天然由来のもののみならず、薬理的に活性な誘導体およびこれらの類似体も含まれる。従って、たとえば本発明で対象とするカルシトニンには、サケカルシトニン、ヒトカルシトニン、ブタカルシトニン、ウナギカルシトニン、およびニワトリカルシトニンなどの天然に存在する生成物のみならず、[Asu1, 7]-ウナギカルシトニン（エルカトニン）のような類似体も含まれる。また、インスリンではヒトインスリン、ブタイインスリン、ウシインスリン、のみならずそれらの遺伝子組み替え体等の類似体も含まれる。

また、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性大腸炎、結腸癌等の消化管下部の疾患に有効とされる薬物も本発明で用いることができる。例えば、サラゾスルファピリジン、5-アミノサリチル酸、酢酸コルチゾン、トリアムシロノン、デキサメタゾン、ブデソニド、テガフル、フルオロウラシルおよびそれらの誘導体等が挙げられる。



また、消化管下部から効率よく吸収される薬物として上記の生理活性物質以外にも様々な生理活性物質が本発明の主薬として用いることができる。例えば、鎮咳去痰剤としてはテオフィリン等、血管拡張剤としては塩酸ニカルジピンおよびニフェジピン等、冠血管拡張剤として亜硝酸イソソルピド等、解熱鎮痛剤としては、アセトアミノフェン、インドメタシン、ハイドロコチゾン、イブプロフェン、サラゾピリン等が挙げられる。

これらの薬物を結腸においても吸収させやすくするため、薬学的に許容され得る添加剤を1種または複数種添加することも可能である。このような添加剤としては、たとえばショ糖脂肪酸エステル（シュガーエステルL1695：三菱化学フーズ社製等）、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（HCO-60等）、ポリオキシエチレンソルビタン高級脂肪酸エステル（Tween80等）等の界面活性剤、グリココール酸ナトリウム、ケノデオキシコール酸等のコール酸類及びその塩類、クエン酸、酒石酸、安息香酸、カプリン酸等の有機酸およびそれらの塩、 $\beta$ -シクロデキストリン等の溶解補助剤、クエン酸ナトリウム、メグルミン、MgO等のpH調節剤、トリプシンインヒビターであるメシル酸カモスタット、アプロチニン等の酵素阻害剤、サリチル酸、アスピリン、ジクロフェナクナトリウム等の抗炎症剤、ハッカ油等の芳香剤、バシトラシン、アムホテリニンシンB等の抗生物質等が挙げられる。

また、薬物が酸性物質あるいは塩基性物質に限らず、有機酸および塩基性物質を用いて錠剤溶解時のpHを調節することが可能である。有機酸としては、例えばクエン酸、酒石酸であり、塩基性物質としては、例えば固体塩基（MgO等）、塩基性アミノ糖（メグルミン等）、塩基性アミノ酸（リジン、アルギニン等）である。

更に、薬物のpH6以下での溶解性が低い場合は溶解補助剤を添加する。溶解補助剤としては薬学的に許容される物質であれば制限はないが、例えば、非イオン性の界面活性剤（ショ糖脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル（トリオレイン酸ソルビタン）、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステ

ル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、メトキシポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルアミン、ポリオキシエチレンアルキルチオエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン共重合体、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ペンタエリスリトール脂肪酸エステル、プロピレングリコールモノ脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンプロピレングリコールモノ脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビトール脂肪酸エステル、脂肪酸アルキロールアミド、アルキルアミンオキシド等)、胆汁酸およびその塩(ケノデオキシコール酸、コール酸、デオキシコール酸、デヒドロコール酸およびその塩。またはこれらのグリシンあるいはタウリン抱合体等)、イオン性の界面活性剤(ラウリル硫酸ナトリウム、脂肪酸石鹼、アルキルスルホン酸塩、アルキルリン酸塩、エーテルリン酸塩、塩基性アミノ酸の脂肪酸塩、トリエタノールアミン石鹼、アルキル四級アンモニウム塩等)、両性界面活性剤(ベタイン、アミノカルボン酸塩等)等である。

また、素錠からの薬物の放出をコントロールする目的で、水溶性高分子例えば、ポリエチレンオキサイド、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等を添加してもよい。

また、安定化剤、増量剤等、薬学的に許容される得る賦形剤を添加することもできる。

尚、これらの添加剤の種類は目的とする薬物に応じて適宜変更できる。

本発明の結腸特異的薬物放出システムは、腸内細菌によって分解され有機酸を発生する糖類(c)と該糖類が腸内細菌によって分解されて発生する有機酸により溶解する高分子物質(a)と腸溶性の高分子物質(d)を基本構成成分とする製剤で、剤形としては錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤等いずれの形態をとってもよい。

本発明の構成を図面にもとづいてさらに説明するがこれは本発明を限定するものではない。

図2のAに示される製剤は、薬物(b)を含有した錠剤あるいは顆粒剤に、発

生する有機酸により溶解する高分子物質（pH 6 未満で溶解する高分子物質）

（a）を積層したもの、及び糖類（c）を含有する錠剤あるいは顆粒剤に、腸溶性（即ち、胃内で溶解せず小腸内で溶解する）高分子物質（pH 6 以上で溶解する高分子物質）（d）を積層したものを賦形剤とともに錠剤にするかカプセルに充填する。これに、更に、腸溶性高分子物質（d）を積層する。

図 2 の B に示される製剤は、薬物（b）を含有した錠剤あるいは顆粒剤に有機酸により溶解する高分子物質（pH 6 未満で溶解する高分子物質）（a）を積層したもの及び糖類（c）を含有する錠剤あるいは顆粒剤に、水不溶性の放出制御物質（e）を積層したものを賦形剤とともに錠剤にするかカプセルに充填する。これに、水不溶性の放出制御膜（e）と、これに穴を開ける物質（f）を積層した後、腸溶性の高分子物質（pH 6 以上で溶解する膜）（d）を積層する。

図 2 の C に示される製剤は、薬物（b）を含有した錠剤あるいは顆粒剤に有機酸により溶解する高分子物質（pH 6 未満で溶解する膜）（a）を積層したものに糖類（c）を適当な添加剤を用いて積層し、これに水不溶性の放出制御膜（e）を施した後、腸溶性の高分子物質（pH 6 以上で溶解する高分子膜）（d）を積層する。

以上、本発明システムの原理に基づく製剤を説明してきたが、更に本発明システムの応用についても、その構成を図面に基づいて説明する。

図 2 の D に示される製剤は、製造工程が簡易であり、生産性の高い、より工業化に適したものであると考えられる。即ち、薬物（b）および腸内細菌によって分解され有機酸を発生する糖類（c）を含有する組成物（例えば、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤等が挙げられる）に、まず腸内細菌によって糖類が分解されて発生する有機酸により溶解する高分子物質（a）で被覆し、さらに腸溶性、即ち、胃内で溶解せず小腸内で溶解する高分子物質（d）で被覆する。この時、水を透過させる物質を有機酸で溶解する高分子物質（a）に含有させて積層し膜を形成せしめるか、あるいは腸溶性の高分子物質（pH 6 以上で溶解する膜）（d）と発生する有機酸により溶解する高分子物質（pH 6 未満で溶解する膜）（a）の間に、水を透過させる物質を積層し、水溶解性の膜を挟んでも良い。この錠剤、顆

粒剤、細粒剤、散剤等の製剤をそのまま、またはこれ等製剤を更に水溶性カプセルに充填してヒトもしくは哺乳類に投与すると、胃内のpHは一般にpH6以下であることから製剤はほとんど変化せず小腸に移行する。水溶性カプセルの場合は、カプセルは溶解するが、充填された製剤はほとんど変化せず小腸に移行する。小腸内ではpHが6～7であることから外層のpH6以上で溶解する膜、即ち、腸溶性高分子物質(d)で被覆された被膜が溶解するが、錠剤は内層のpH6未満で溶解する膜、即ち有機酸により溶解する高分子物質(a)で被覆された被膜により保護されており、小腸内では放出が起こらない。そのため、この製剤は胃、小腸を通過し結腸まで薬物(b)を放出しない。そこで、盲腸を含めた結腸が、pH6未満であるか、人為的にpH6未満にすることが出来ればpH6未満で溶解する高分子物質が溶解し薬物が放出される。

#### 産業上の利用可能性

以下に、本発明のシステム、製剤の優れた効果を証するための実験及び結果を示す。

本発明製剤において、被覆する高分子物質のうち、有機酸により溶解する高分子物質(a)が、盲腸、結腸等で溶解し薬物を放出するかを確認した。まず、盲腸、結腸のpHは食事により変化する可能性がある(試験例1参照)ことから、人為的にpHを変化させることを試みた。そこで、合成2糖であり、腸内細菌により特異的かつ速やかに分解される(試験例2参照)ラクチュロースを100mgラットに投与し経時的に盲腸内のpHを測定したところ、3から4時間で約pH5.5になりこのpHの低下は8時間まで持続した(試験例3参照)。そこで、実際に、薬物としてスルフィソキサゾールを用いこれにpH6未満で溶解する

Eudragit E をコーティングしさらにその外側に腸溶性基剤 Eudragit L をコーティングした。この製剤をラクチュロース200mgとともにラットに投与した。その結果、ラクチュロースを投与した群では6時間以降に血漿中に薬物が出現したのに対し、ラクチュロース非投与群では血漿中薬物は検出されずラクチュロースの効果が示された(試験例4参照)。また、別に行った実験において、製剤の消

化管内の移動時間は、盲腸到達時間が4から8時間の間であることがわかっており、薬物の放出が盲腸内で起こったことが示された。

また、図2のBで例示した製剤についても、盲腸内で薬物の溶出が約5時間で起こることが示された（試験例5参照）。

#### （試験例1）

飽食条件ラット（肉給餌）の盲腸内pHを測定したところ、pHは7.2～8.2の範囲であり、飽食条件ラット（固形食給餌）のpH5.0～5.6と比較して高い値となっており、食事の種類により盲腸内のpHが大きく変動することが示された。

#### （試験例2）

食塩を添加して等張化した1/15Mリン酸緩衝液（ $\text{NaH}_2\text{PO}_4 - \text{Na}_2\text{HPO}_4$ ，pH7.3；以下、PBSという）を調製し、さらに $\text{CO}_2$ のバブリングによりpH6.8に調製した。これにSD系雄性ラット盲腸内容物を分散し、10w/v%盲腸内容物-PBS（以下、C-PBSという）を調製した。C-PBS10mlに対しラクチュロース100mgを添加し、嫌氣的条件下、37℃で振とう（50ストローク/分）を行ない、pH変化を測定した。また対照として、ラクチュロース無添加時についても同様の試験を行った。

表に示すように、ラクチュロースは盲腸内容物中において発酵により有機酸を発生することによりpHを低下させることが示された。

ラクチュロース\時間(hr)	0	2	4	6	8	24
0 mg	6.42	6.20	6.17	6.15	6.12	6.02
100 mg	6.42	5.93	5.64	5.41	5.27	4.76

さらに30w/v%C-PBSにラクチュロースを添加し同様の試験を行った。表に示すように、ラクチュロース添加により速やかに盲腸内容物中のpHが低下することが示された。

時間 (hr)	0	2	4	6	8
pH	6.42	5.39	5.25	5.15	5.08

## (試験例 3)

1 夜絶食したSD系雄性ラットに、ラクチュロース水溶液 (100 mg/ラット) を経口投与し、経時的に盲腸内 pH を測定した。表に示したように *in vivo* においても、ラクチュロースが盲腸内で発酵され、有意に pH を低下させることが示された。

時間 (hr)	0	1	2	3	4	5	6	7
pH	7.6	8.2	6.8	6.2	5.5	5.6	5.8	5.3

## (試験例 4)

スルフィソキサゾール (SIZ) と PEG 4000 を 1 : 3 の割合で混合し、混合物 20 mg (SIZ 5 mg) をオイドラギット E 100 で調製した厚さ 0.25 mm のカプセルに充填し、さらにオイドラギット L 100 / ヒマシ油 (5 / 1) メタノール溶液 (10 w / v %) でコーティング (dipping 法、固形分として 17 重量 %) した。この様にしてえられた製剤 (SIZ-CDS) をパドル法 (37°C, 100 rpm) で日本薬局方 (以下局方と略記する。) 1 液中 4 時間、その後局方 2 液中で 4 時間溶出試験を行ったところ、この間薬物は放出されなかった。

SIZ-CDS 製剤を 20 時間絶食した SD 系雄性 (8 週令) ラットにラクチュロース水溶液 1 ml (ラクチュロース 200 mg) とともに経口投与を行い、血漿中スルフィソキサゾール濃度を経時的に測定した。対照例として本製剤を水 1 ml とともに経口投与を行った。また SIZ / PEG 4000 (1 / 3) 20 mg をゼラチンカプセルに充填し、さらに比較例としてオイドラギット L 100 / ヒマシ油 (5 / 1) でコーティングして調製した腸溶性製剤 (SIZ-ENT) をラクチュロース水溶液 1 ml (ラクチュロース 200 mg) とともに経口投与した。経時的にラット頸静脈より採血を行ない、津田試薬により血漿中薬物濃度を測定した。

図 3 に示すように、ラクチュロース投与時において SIZ-CDS 製剤は SIZ-ENT 製剤と比較し、有意に薬物放出が遅れていることから、SIZ-CDS 製剤は消化管下部で薬物が放出されることが示された。またラクチュロース非

投与時にはCDSは血漿中薬物濃度はほとんど検出されなかったことから、SIZ-CDSは消化管下部でラクチュロースの発酵により有機酸が発生し、それに伴い消化管下部のpHが低下し、オイドラギットE100が溶解して薬物を放出することが示された。

(試験例5)

ラクチュロース100mgの錠剤にオイドラギットRS100を10%コーティングした。この錠剤は、約7時間でラクチュロースを放出する。別に、赤色103号を含有する錠剤にオイドラギットE100をコートした。この2個の錠剤をカプセルに充填し、これにオイドラギットRL100のメタノール溶液にNaCl(24mesh以上)を分散させたものを10%コーティングした。これを、1w/v% C-PBS中で嫌氣的条件下振とうすると5時間で色素が放出された。

(試験例6)

1晩絶食したビーグル犬に下記溶液を皮下投与した。経時的に採血を行い血漿中リン濃度を測定した(無機リンE-HAテストワコー, 和光純薬)。

サケカルシトニン50IU/0.2ml pH3 1%ゼラチン溶液  
0.2ml (50IU/匹)

図8に示すようにコントロール(無処置)で血漿中リン濃度が経時的に増大するのに対し、サケカルシトニン投与時には抑制された。

(試験例7)

pH7.3の等張リン酸緩衝液(PBS)に二酸化炭素ガスをバブリングしてpH6.8に調製した。24時間絶食したラットの盲腸内容物にPBSを加え10w/v%の盲腸内容物等張リン酸緩衝液(CPBS)を調製した。このCPBS20mlに糖類200mgを添加し37℃水浴中で振とうし、CPBSのpHを経時的に測定した。

図10に示すように、本実験条件においてマルトース、グルコース、フラクトオリゴ糖、シュークロース、フルクトース、およびガラクトースはラクチュロースと同様、腸内細菌により分解され有機酸が発生することが明らかとなった。

本発明のシステムは、結腸特異的に薬物を送達することにより、望ましくない

薬物の副作用を回避し、大腸の疾病部位に薬物を高濃度を送達するばかりでなく、大腸より良好に吸収される薬物を効率的に送達することが可能である。

本発明は実施例または試験例に記載されているように、いずれの薬物においても吸収されることが確認された。従って、薬物の物性に依らず汎用性の高い製剤技術である。

### 図面の簡単な説明

図1は、本発明の結腸特異的放出システムを用いた際の、結腸で薬物が放出される過程を示した説明図である。

#### 符号の説明

(a) …有機酸により溶解する高分子物質、(b) …薬物、(c) …消化管下部で腸内細菌により有機酸を速やかに発生する糖類、(d) …腸溶性の高分子物質

図2は、本発明の結腸特異的放出システムの具体例を示した説明図である。

#### 符号の説明

(a) …有機酸により溶解する高分子物質、(b) …薬物、(c) …消化管下部で腸内細菌により有機酸を速やかに発生する糖類、(d) …腸溶性の高分子物質、(e) …水不溶性の放出制御物質、(f) …穴を開ける物質、(g) …賦形剤

図3は、スルフィソキサゾールを含有するS I Z-C D S製剤とラクチュロースとから成る本発明のシステム、腸溶性製剤（比較例1）及びS I Z-C D S製剤と水とから成る対照例をラットに投与した際の血漿中薬物濃度の経時的变化を示す図である（試験例4）。

図4は、本発明の結腸特異的薬物放出組成物（実施例2）からの人工腸液中と1 w/v %盲腸内容物を含む人工腸液中での薬物放出挙動（放出率）の経時的变化を示す図である。

図5は、5-アミノサリチル酸を含有する本発明の結腸特異的薬物放出組成物（実施例3）と腸溶性製剤を飽食条件下ビーグル犬に投与した際の血漿中薬物濃度の経時的变化を示す図である。

図6は、インスリンを含有する結腸特異的薬物放出組成物（実施例5）を絶食



条件下ビーグル犬に投与した際の血漿中グルコース濃度の経時的变化を示す図である。

図 7 は、インスリンを含有する結腸特異的薬物放出システムを絶食条件下ビーグル犬に投与した際の血漿中グルコース濃度の経時的变化を示す図である（実施例 10）。

図 8 は、サケカルシトニンを絶食条件下ビーグル犬に皮下投与した際の血漿中リン酸濃度の経時的变化をコントロール（無処置）とともに示す図である（試験例 6）。

図 9 は、サケカルシトニンを含有する結腸特異的薬物放出システムを絶食条件下ビーグル犬に投与した際の血漿中リン酸濃度の経時的变化をコントロール群（無処置）、皮下投与群とともに示す図である（実施例 28）。

図 10 は、各種糖類を絶食条件下ラットの盲腸内容物を含有する等張リン酸緩衝液に添加した際の pH 値の経時的变化を示す図である（試験例 7）。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、実施例を挙げて、本発明を更に具体的に説明するが、これ等は本発明の範囲を制限するものではない。

##### （実施例 1）

ラクチュロースに 5% 色素（赤色 103 号）を含有する 150 mg の錠剤を調製した。これに表に示した種々の比率でコーティングを行ない、局方 2 液中と、1 w/v % C-PBS 中で溶出を行った。いずれも、局方 2 液中で薬物を放出開始する時間よりも C-PBS の方が放出開始時間が早かった。

膜組成	組成比	コート量	放出開始時間（時間）	
			局方 2 液	盲腸内容物
Eudragit E100		7.5 %	20.0	1.5
Eudragit E100/	9 : 1	7.5 %	10.5	1.0
Eudragit RS100L	9 : 1	15.0 %	> 23.0	2.0

	9 : 1	20.0 %	> 24.0	2.5
	7 : 3	15.0 %	6.0	2.5
	7 : 3	20.0 %	6.67	1.8
Eudragit E100/	9 : 1	7.5 %	> 24.0	1.67
Eudragit RS100	7 : 3	7.5 %	21.5	1.2
	7 : 3	10.0 %	> 24.0	3.0
	7 : 3	20.0 %	> 24.0	4.25
	5 : 5	7.5 %	> 24.0	1.33

## (実施例2)

5-アミノサリチル酸 (5-ASA)	50.0 mg
ラクチュロース	50.0 mg
MgO	8.2 mg
ポリビニルピロリドン	1.5 mg
マンニトール	66.8 mg
マルトース	3.5 mg
計	180.0 mg

5-アミノサリチル酸 (5-ASA) とこれを中和するためのMgO, ラクチュロースを各添加剤と乳鉢で混合し, 打錠を行い素錠を調製した。これにオイドラギットL100/ヒマシ油 (5/1) メタノール10w/v%溶液をハイコーター [型式: HCT-30, フロイント産業社製 (減圧通気乾燥式コーティングパン)] により11重量%コーティングし腸溶錠を調製し, また錠剤にオイドラギットE100メタノール10w/v%をハイコーターにより11重量%, さらにオイドラギットL100/ヒマシ油 (5/1) を12重量%コーティングし, 本発明の製剤を調製した。

本製剤の局方2液中及び1w/v%盲腸内容物中での溶出の結果を, 図4に示した。1w/v%盲腸内容物中では局方2液中で溶出を行うよりも薬物放出開始

時間が約 6 倍短縮された。この結果本製剤からの薬物の放出は腸内細菌により促進された。また、盲腸内容物中での放出速度は、局方 2 液中よりも速やかであった。

本発明の製剤を腸溶錠を対照として絶食下（1 晩）ビーグル犬（ $n = 3$ ；検体例 1, 2, 3）に水 30 ml とともに、それぞれ経口投与し経時的に採血を行い、血漿中薬物濃度を蛍光-HPLC 法により測定した。その結果、本発明の製剤は腸溶製剤と比較し薬物放出時間が遅れている。又、絶食条件下製剤のビーグル犬における小腸通過時間は約 1 時間であり結腸到達時間は平均 2 から 3 時間であるが胃排出時間の影響を大きく受ける。本発明の製剤を投与した際の 5-アミノサリチル酸の血漿出現時間は 3 時間以降でありいずれも腸溶製剤より 1 時間以上遅れていることから、本発明の製剤が消化管下部で速やかに薬物を放出することが示された。

#### （実施例 3）

5-アミノサリチル酸	100.0 mg
ラクチュロース	50.0 mg
MgO	16.4 mg
アクチゾル	7.5 mg
計	173.9 mg

5-アミノサリチル酸（5-ASA）とこれを中和するための MgO、ラクチュロースを各添加剤と乳鉢で混合し、打錠を行い素錠を調製した。これにオイドラギット L100/ヒマシ油（5/1）メタノール 10w/v% 溶液をハイコーターにより 11 重量%コーティングし腸溶錠を調製し、また素錠にオイドラギット E100 メタノール 10w/v% をハイコーターにより 11 重量%、さらにオイドラギット L100/ヒマシ油（5/1）を 12 重量%コーティングし、本発明の製剤を調製した。本発明の製剤の局方 2 液中での溶出開始時間は 18 時間であった。

本発明の製剤を腸溶錠を対照として飽食条件下ビーグル犬（ $n = 3$ ；検体例 1, 2, 3）に水 30 ml とともに、それぞれ経口投与し経時的に採血を行い、血漿

中薬物濃度を蛍光-HPLC法により測定した。

図5に示すように本発明の製剤は腸溶製剤と比較し明らかに薬物放出時間が遅れている。又、飽食条件下製剤のビーグル犬における小腸通過時間は約1時間であり、胃排出時間の個体内での変動を考慮しても、本発明の製剤が消化管下部で薬物を放出することが示された。

(実施例4)

5-アミノサリチル酸ナトリウム	100.0mg
ラクチュロース	50.0mg
アクチゾル	7.5mg
計	157.5mg

5-アミノサリチル酸ナトリウムとラクチュロースを各添加剤と乳鉢で混合し、打錠を行い素錠を調製した。これにオイドラギットE100メタノール10w/v%をハイコーターにより11重量%、さらにオイドラギットL100/ヒマシ油(5/1)を12重量%コーティングし、本発明の製剤を調製した。

本製剤の局方2液中及び1w/v%盲腸内容物中での溶出を試験した結果、1w/v%盲腸内容物中では局方2液中で溶出を行うよりも薬物放出開始時間が約6倍短縮された。

(実施例5)

インスリン	10mg
ラクチュロース	100mg
メグルミン	30mg
クエン酸	10mg
グリココール酸Na	100mg
計	250mg

インスリンとラクチュロースを上記の組成比で各添加剤と乳鉢で混合し、素錠を調製した。これに実施例4と同様の操作でオイドラギットE100を11重量%、さらにオイドラギットL100/ヒマシ油(5/1)を11重量%コーティング(ハイコーター)を行い、本発明の製剤を調製した。

本製剤2錠を絶食下（1晩）ビーグル犬（ $n=3$ ；検体例1，2，3）に水30mlとともに経口投与を行い，経時的に血漿中グルコース濃度をグルコース測定キットにより測定した。

図6に示すように，4ないし5時間以降から血漿中グルコースレベルの低下が観察された。これは，絶食条件下のビーグル犬に於ける製剤の結腸到達時間を考慮すると，本発明の製剤が消化管下部で薬物を放出し，インスリンが吸収されることが明らかとなった。

#### （実施例6）

インスリン	20mg
ラクチュロース	108mg
メグルミン	30mg
クエン酸	10mg
ラウリル硫酸ナトリウム	12mg
計	180mg

インスリンとラクチュロースを各添加剤と乳鉢で混合し，素錠を調製した。これに試験例4と同様の操作でオイドラギットE100を11重量%，さらにオイドラギットL100／ヒマシ油（5／1）を11重量％コーティング（ハイコート）を行い，本発明の製剤を調製した。

本製剤を絶食下（1晩）ビーグル犬に水30mlとともに経口投与を行い，経時的に血漿中グルコース濃度をグルコース測定キットにより測定した。

その結果，血漿中グルコース濃度の持続的な低下が観察された。

#### （実施例7）

##### （錠剤1）

5-アミノサリチル酸	50.0mg
MgO	8.2mg
アクチゾル	5.7mg
計	63.9mg

## (錠剤 2)

ラクチュロース	100mg
---------	-------

5-アミノサリチル酸 (5-ASA) とこれを中和するためのMgOを各添加剤と乳鉢で混合し、打錠を行い素錠を調製した。これにオイドラギットE100メタノール10w/v%をハイコーターにより11重量%コーティングした。つぎにラクチュロースの錠剤を調製した後、オイドラギットL100/ヒマシ油(5/1)メタノール10w/v%溶液をハイコーターにより11重量%コーティングした。上記2錠剤および乳糖200mgを#1ゼラチンカプセルに充填した後、さらにオイドラギットL100/ヒマシ油(5/1)を12重量%コーティングし、本発明の製剤を調製した。

## (実施例 8)

## (錠剤 1)

5-アミノサリチル酸	50.0mg
MgO	8.2mg
アクチゾル	5.7mg
計	63.9mg

## (錠剤 2)

ラクチュロース	100mg
---------	-------

5-アミノサリチル酸 (5-ASA) とこれを中和するためのMgOを各添加剤と乳鉢で混合し、打錠を行い素錠を調製した。これにオイドラギットE100メタノール10w/v%をハイコーターにより11重量%コーティングした。つぎにラクチュロースの錠剤を調製した後、オイドラギットRS100/トリアセチン(5/1)メタノール10w/v%溶液をハイコーターにより11重量%コーティングした。上記2錠剤および乳糖200mgを#1ゼラチンカプセルに充填した後、さらにオイドラギットRS100L/NaCl(75~355マイクロメーター)=1/2メタノール分散溶液をコーティングし、最後にオイドラギットL100/ヒマシ油(5/1)を12重量%コーティングし、本発明の製剤を調製した。

## (実施例 9)

## (錠剤)

5-アミノサリチル酸	100.0 mg
MgO	16.4 mg
アクチゾル	5.7 mg
計	122.1 mg

5-アミノサリチル酸 (5-ASA) とこれを中和するための MgO を各添加剤と乳鉢で混合し、打錠を行い素錠を調製した。これにオイドラギット E100 メタノール 10 w/v % をハイコーターにより 11 重量% コーティングした。これに、TC-5 溶液を結合剤としてラクチュロースを錠剤あたり 50 mg となるように粉末コーティングした。この錠剤にオイドラギット RS100L / トリアセチン (5/1) メタノール 10 w/v % 溶液をハイコーターにより 11 重量% コーティングし、さらにオイドラギット L100 / ヒマシ油 (5/1) を 12 重量% コーティングし、本発明の製剤を調製した。

## (実施例 10)

実施例 5 と同じ素錠に、実施例 4 と同様の操作でオイドラギット E100 / オイドラギット RS100L (9/1) を 11 重量%, TC5E を 1 重量%, さらにオイドラギット L100 / ヒマシ油 (5/1) を 11 重量% コーティング (ハイコーター) を行い、本発明の製剤を調製した。

本製剤 2 錠を絶食下 (1 晩) ビーグル犬 (n=3; 検体例 1, 2, 3) に水 30 ml とともに経口投与を行い、経時的に採血を行い、血漿中グルコース濃度を測定した。

図 7 に示すようにオイドラギット E100 中にオイドラギット RS100L を含有させることによりインスリンの吸収性が改善された。

## (実施例 11～12)

	実施例 11	実施例 12
インスリン	10mg	10mg
ラクチュロース	100mg	130mg
メグルミン	30mg	30mg
クエン酸	10mg	10mg
グリココール酸Na	100mg	100mg
EDTA 2Na	50mg	—
カプリン酸Na	—	10mg
計	300mg	290mg

インスリンとラクチュロースを上記の組成比で各添加剤と乳鉢で混合し、素錠を調製した。これに実施例 4 と同様の操作でオイドラギット E100/オイドラギット RS100L (9/1) を 11 重量%, TC5E を 1 重量%, さらにオイドラギット L100/ヒマシ油 (5/1) を 11 重量%コーティング (ハイコート) を行い本発明の製剤を調製した。

本製剤 2 錠を絶食下 (1 晩) ビーグル犬に水 30ml とともに経口投与を行い、経時的に採血し血漿中グルコース濃度を測定した。

インスリンの吸収性が改善された。



## (実施例 13～17)

	13	14	15	16	17
インスリン	20	20	20	20	20
ラクチュロース	108	120	130	70	100
メグルミン	30	30	30	30	30
クエン酸	10	10	10	10	10
シュガーエステル L1695	—	36	—	—	30
ラウリル硫酸 ナトリウム	12	12	60	60	60
メシル酸カモスタット	—	—	—	10	10
1-メントール	—	—	30	—	—
計	180mg	228mg	280mg	200mg	260mg

インスリンとラクチュロースを上記の組成比で各添加剤と乳鉢で混合し、素錠を調製した。これに実施例4と同様の操作でオイドラギットE100/オイドラギットRS100L(9/1)を11重量%, TC5Eを1重量%, さらにオイドラギットL100/ヒマシ油(5/1)を11重量%コーティング(ハイコーター)を行い本発明の製剤を調製した。

本製剤1錠を絶食下(1晩)ビーグル犬に水30mlとともに経口投与を行い、経時的に採血し血漿中グルコース濃度を測定した。

インスリンの吸収性の改善が認められた。

## (実施例 18～19)

	実施例 18	実施例 19
インスリン	10 mg	10 mg
ラクチュロース	125 mg	100 mg
メグルミン	30 mg	30 mg
クエン酸	10 mg	10 mg
グリココール酸Na	100 mg	100 mg
ポリエチレンオキサ イド コアグラント	8.25 mg	12.5 mg
計	283.25 mg	262.5 mg

インスリンとラクチュロースを上記の組成比で各添加剤と乳鉢で混合し、素錠を調製した。これに実施例 4 と同様の操作でオイドラギット E 100 / オイドラギット RS 100 L (9 / 1) を 11 重量%, TC 5 E を 1 重量%, さらにオイドラギット L 100 / ヒマシ油 (5 / 1) を 11 重量%コーティング (ハイコーター) を行い本発明の製剤を調製した。

実施例 18 製剤 2 錠を絶食下 (1 晩) ビーグル犬に水 30 ml とともに経口投与を行い、経時的に採血し血漿中グルコース濃度を測定した。

ポリエオレンオキサイド 3 % (8.25 mg) 添加することにより 3 ～ 5 時間のインスリンの吸収時間の延長が認められた。

## (実施例 20)

インスリン	10 mg
ラクチュロース	100 mg
メグルミン	30 mg
クエン酸	13 mg
グリココール酸Na	100 mg
計	300 mg

インスリンとラクチュロースを上記の組成比で各添加剤と乳鉢で混合し、素錠

を調製した。これに実施例4と同様の操作でオイドラギットE100/オイドラギットRS100L(9/1)を11重量%, TC5Eを1重量%, さらにオイドラギットL100/ヒマシ油(5/1)を11重量%コーティング(ハイコーター)を行い本発明の製剤を調製した。

本製剤2錠を絶食下(1晩)ビーグル犬に水30mlとともに経口投与を行い、経時的に採血し血漿中グルコース濃度を測定した。

本製剤の投与により吸収開始時間が短縮され、また吸収性の向上が認められた。これはクエン酸含量の増量で溶解時のpHをオイドラギットE100が溶解しない程度まで僅かに低下させることにより、腸内細菌による発酵開始とともに速やかにオイドラギットE100が溶解可能なpHへ移行したためと推察された。

(実施例21~24)

	21	22	23	24
サケカルシトニン	500 IU	500 IU	250 IU	500 IU
ラクチュロース	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
メグルミン	30 mg	30 mg	30 mg	30 mg
クエン酸	13 mg	13 mg	13 mg	13 mg
グリココール酸Na	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
EDTA 2Na	—	50 mg	50 mg	—
カプリン酸Na	—	—	—	50 mg

サケカルシトニンとラクチュロースを上記の組成比で各添加剤と乳鉢で混合し、素錠を調製した。これに実施例4と同様の操作でオイドラギットE100/オイドラギットRS100L(9/1)を11重量%, TC5Eを1重量%, さらにオイドラギットL100/ヒマシ油(5/1)を11重量%コーティング(ハイコーター)を行い本発明の製剤を調製した。

上記製剤を実施例21, 22, 24で得られた製剤については1錠, 実施例23で得られた製剤については2錠, 絶食下(1晩)ビーグル犬に水30mlとともに経口投与を行い、経時的に採血し血漿中リン濃度を測定した。

すべての処方においてコントロールと比較し、血漿中リン濃度の低下が認められた。

(実施例 25～28)

	25	26	27	28
サケカルシトニン	500 IU	500 IU	250 IU	500 IU
ラクチュロース	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
メグルミン	30 mg	30 mg	30 mg	30 mg
クエン酸	13 mg	13 mg	13 mg	13 mg
シュガーエステル L1695	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
EDTA 2Na	—	50 mg	50 mg	—
カプリン酸Na	—	—	—	50 mg

サケカルシトニンとラクチュロースを上記の組成比で各添加剤と乳鉢で混合し、素錠を調製した。これに実施例 4 と同様の操作でオイドラギット E 100 / オイドラギット RS 100 L (9 / 1) を 11 重量%, TC 5 E を 1 重量%, さらにオイドラギット L 100 / ヒマシ油 (5 / 1) を 11 重量%コーティング (ハイコーター) を行い本発明の製剤を調製した。

上記製剤を実施例 25, 26, 28 で得られた製剤については 1 錠, 実施例 27 で得られた製剤については 2 錠, 絶食下 (1 晩) ビーグル犬に水 30 ml とともに経口投与を行い, 経時的に採血し血漿中リン濃度を測定した。

すべての処方においてコントロールと比較し、血漿中リン濃度の低下が認められた。実施例 28 で得られた結果を図 9 に示した。

図 9 に、実施例 28 で得られた製剤投与時の平均血漿中リン濃度推移 (500 IU / 匹, n = 3) をコントロール群 (無処置, n = 3), 皮下投与群 (50 IU / 匹, n = 3) の結果とともに示す。

コントロール群では日内変動により採血開始後より血漿中リン濃度が経時的に上昇し試験開始 10 時間後に最大 150 % までになり, その後低下するパターン

を示した。これに対し、皮下投与では投与直後より血漿中リン濃度の上昇は抑制された（但し本投与量 50 IU/匹では効果の飽和は起きていない）。一方、実施例 28 で得られた製剤投与時においては、結腸に到達するまでには薬物が放出されないことから血漿中リン濃度は 2 時間値ではコントロールと同様上昇しているが、4 時間以降有意な血漿中リン濃度上昇抑制作用が認められサケカルシトニンの吸収が確認された。またその効果は皮下投与時と同等であると考えられた。

実施例 21～27 も同様な効果が認められた。

（実施例 29）

インスリン	10 mg
メグルミン	30 mg
クエン酸	10 mg
グリココール酸Na	100 mg
計	150 mg

ラクチュロース 100 mg

インスリン、メグルミン、クエン酸及びグリココール酸Naを乳鉢で混合し、素錠を調製した。これに、オイドラギットE100を11重量%コーティング（ハイコーター）を行った。これに、オイドラギットL100/ヒマシ油（5/1）を11重量%コーティング（ハイコーター）を行った。別にラクチュロースを用いて素錠を調製した。これに、オイドラギットL100/ヒマシ油（5/1）を11重量%コーティング（ハイコーター）を行った。これら錠剤をゼラチンカプセルに充填し本発明の製剤を調製した。

## (実施例 30)

インスリン	10mg
メグルミン	30mg
クエン酸	10mg
グリココール酸Na	100mg
計	150mg

インスリン、メグルミン、クエン酸及びグリココール酸Naを乳鉢で混合し、素錠を調製した。これに、オイドラギットE100を2重量%コーティング（ハイコーター）を行った。これに、オイドラギットE100/ラクチュロース（5：1）を2重量%コーティング、オイドラギットE100/ラクチュロース（2：1）を2重量%コーティング、オイドラギットE100/ラクチュロース（1：1）を2重量%コーティング（ハイコーター）及びオイドラギットE100/ラクチュロース（1：2）を2重量%コーティングを行った。これに、オイドラギットL100/ヒマシ油（5/1）を11重量%コーティング（ハイコーター）を行い、本発明の製剤を調製した。

## (実施例 31)

インスリン	10mg
メグルミン	30mg
クエン酸	10mg
グリココール酸Na	100mg
計	150mg

ラクチュロース	50mg
TC-5	適量

インスリン、メグルミン、クエン酸及びグリココール酸Naを乳鉢で混合し、素錠を調製した。これに、オイドラギットE100を11重量%コーティング（ハ

イコーター)を行った。これにTC-5溶液を結合剤としてラクチュロースを錠剤当たり50mgとなるようにコーティングした。これに、オイドラギットL100/ヒマシ油(5/1)を11重量%コーティング(ハイコーター)を行い、本発明の製剤を調製した。

(実施例32)

インスリン	10mg
メグルミン	30mg
クエン酸	10mg
グリココール酸Na	100mg
ラクチュロース	100mg
計	250mg

インスリン、メグルミン、クエン酸及びグリココール酸Naを乳鉢で混合し、素錠を調製した。これを核錠として、ラクチュロースを外層とする有核錠を調製した。これに、オイドラギットE100を11重量%、TC5Eを2%、さらにオイドラギットL100/ヒマシ油(5/1)を11重量%コーティング(ハイコーター)を行い、本発明の製剤を調製した。

(実施例33)

(錠剤1)

インスリン	10mg
メグルミン	30mg
クエン酸	10mg
グリココール酸Na	100mg
計	150mg

(錠剤2)

ラクチュロース	100mg
---------	-------

インスリン、メグルミン、クエン酸及びグリココール酸Naを乳鉢で混合し、

素錠を調製した。これに、オイドラギットE100を11重量%コーティング（ハイコーター）を行った。同様にラクチュロースの素錠を調製しこれに、オイドラギットE100を11重量%コーティング（ハイコーター）を行った。これらをゼラチンカプセルに充填したのち、オイドラギットL100／ヒマシ油（5／1）を11重量%コーティング（ハイコーター）を行い、本発明の製剤を調製した。

（実施例34）

インスリン	10mg
メグルミン	30mg
クエン酸	10mg
グリココール酸Na	100mg
計	150mg

インスリン、メグルミン、クエン酸及びグリココール酸Naを乳鉢で混合し、素錠を調製した。これに、AEA／ラクチュロース（8：1）を4重量%コーティング（ハイコーター）を行った。これにAEA／ラクチュロース（4：1）を2重量%コーティング、AEA／ラクチュロース（2：1）を2重量%コーティング、AEA／ラクチュロース（1：1）を2重量%コーティング（ハイコーター）及びAEA／ラクチュロース（1：2）を2重量%コーティングを行った。これに、オイドラギットL100／ヒマシ油（5／1）を11重量%コーティング（ハイコーター）を行い、本発明の製剤を調製した。

（実施例35）

インスリン	10mg
メグルミン	30mg
クエン酸	10mg
グリココール酸Na	100mg
計	150mg
ラクチュロース	100mg



インスリン、メグルミン、クエン酸及びグリココール酸Naを乳鉢で混合し、素錠を調製した。これに、オイドラギットE100を11重量%コーティング（ハイコーター）を行った。これにラクチュロース100mgをTC5Eを結合剤としてコーティングした後、オイドラギットE100を11重量%コーティングを行った。これに、オイドラギットL100／ヒマシ油（5／1）を11重量%コーティング（ハイコーター）を行い、本発明の製剤を調製した。

## 請 求 の 範 囲

1. 有機酸により溶解する高分子物質（a）で被覆された薬物（b）と、消化管下部で腸内細菌により有機酸を速やかに発生する糖類（c）とから成る消化管中の結腸で特異的に薬物を放出するシステム。
2. 有機酸により溶解する高分子物質（a）で被覆された薬物（b）が、更に、腸溶性の高分子物質（d）で被覆された組成物と、消化管下部で腸内細菌により有機酸を速やかに発生する糖類（c）が、所望により、腸溶性の高分子物質（d）で被覆された組成物とから成る消化管中の結腸で特異的に薬物を放出するシステム。
3. 有機酸により溶解する高分子物質（a）で被覆された薬物（b）、及び消化管下部で腸内細菌により有機酸を速やかに発生する糖類（c）を含有する組成物が、更に、腸溶性の高分子物質（d）で被覆されたことから成る消化管中の結腸で特異的に薬物を放出するシステム。
4. 有機酸により溶解する高分子物質（a）で被覆された薬物（b）、及び消化管下部で腸内細菌により有機酸を速やかに発生する糖類（c）を含有する組成物が、腸溶性の高分子物質（d）で被覆されたことから成る結腸特異的薬物放出経口組成物。
5. 有機酸により溶解する高分子物質（a）で被覆された薬物（b）が消化管下部で腸内細菌により有機酸を速やかに発生する糖類（c）で被覆され、更に、腸溶性の高分子物質（d）で被覆されたことから成る請求範囲4記載の結腸特異的薬物放出経口組成物。
6. 消化管下部で腸内細菌により有機酸を速やかに発生する糖類（c）で被覆された薬物（b）が有機酸により溶解する高分子物質（a）で被覆され、更に、腸溶性の高分子物質（d）で被覆されたことから成る請求範囲4記載の結腸特異的薬物放出経口組成物。
7. 薬物（b）及び消化管下部で腸内細菌により有機酸を速やかに発生する糖類（c）が有機酸により溶解する高分子物質（a）で被覆され、更に、腸溶性の

高分子物質（d）で被覆されたことから成る請求範囲4記載の結腸特異的薬物放出経口組成物。

8. 有機酸により溶解する高分子物質（a）及び消化管下部で腸内細菌により有機酸を速やかに発生する糖類（c）で被覆された薬物（b）が、更に腸溶性の高分子物質（d）で被覆されたことから成る請求範囲4記載の結腸特異的薬物放出経口組成物。

9. 有機酸により溶解する高分子物質（a）で被覆された薬物（b）と、所望により、有機酸により溶解する高分子物質（a）で被覆された消化管下部で腸内細菌により有機酸を速やかに発生する糖類（c）とから成る組成物が、更に、腸溶性の高分子物質（d）で被覆されたことから成る請求範囲4記載の結腸特異的薬物放出経口組成物。

10. 有機酸により溶解する高分子物質（a）で被覆された薬物（b）、及び、所望により、水不溶性の放出制御物質（e）で被覆された消化管下部で腸内細菌により有機酸を速やかに発生する糖類（c）を含有する組成物が、水不溶性の放出制御物質（e）で、所望により、これに穴を開ける物質（f）で被覆され、更に、腸溶性の高分子物質（d）で被覆されたことから成る請求の範囲4-9のいずれかに記載の結腸特異的薬物放出経口組成物。

11. 消化管下部で腸内細菌により有機酸を速やかに発生する糖類（c）が、ラクチュロース、ラフィノース、セルビオース、スタキオース、フラクトオリゴ糖、シュークロース、グルコース、キシロース、フルクトース、マルトース、及びガラクトースからなる群から選ばれた1又は2以上の糖類である請求の範囲4-10のいずれかに記載の結腸特異的薬物放出経口組成物。

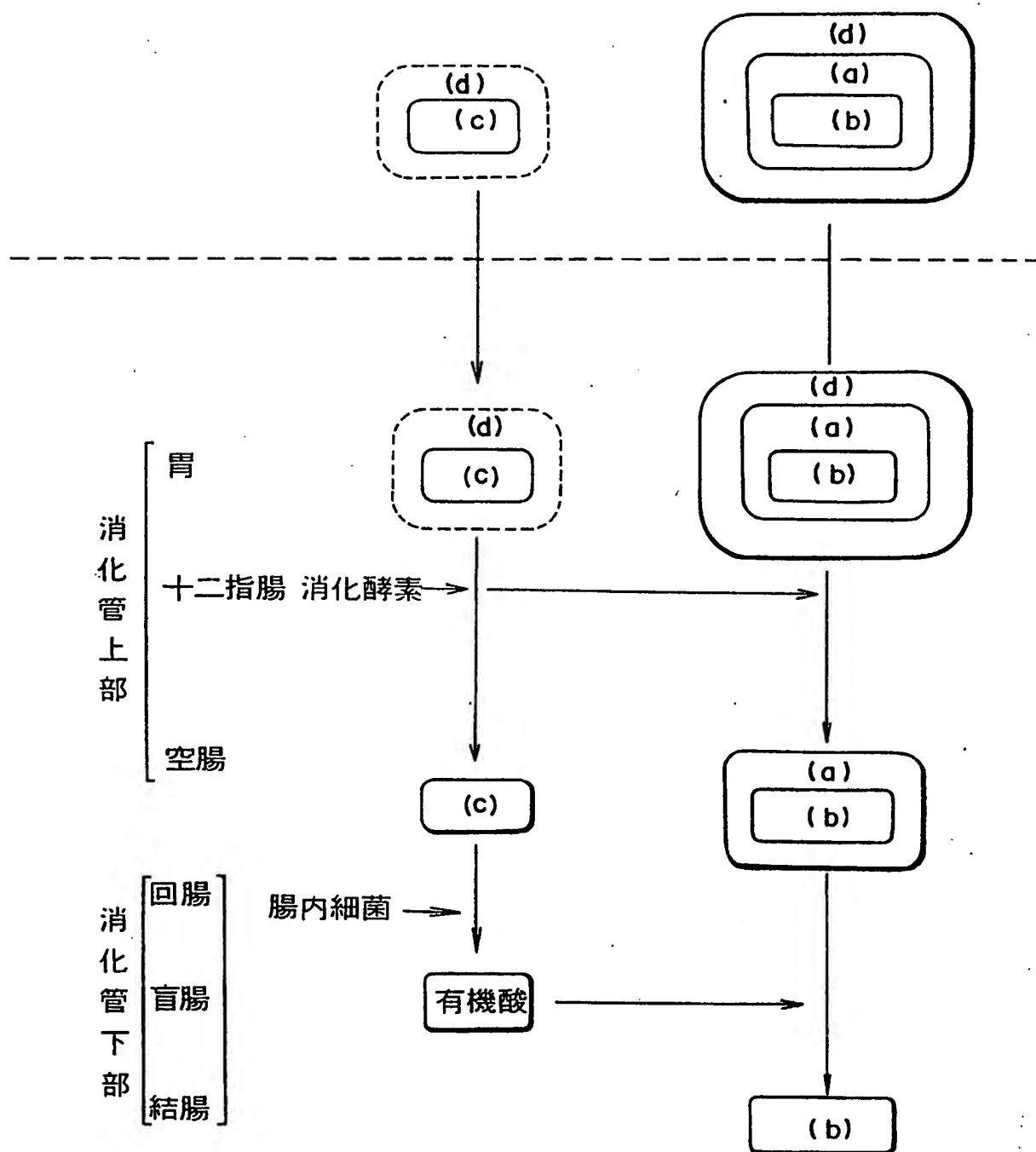
12. 有機酸で溶解する高分子物質（a）が、メタアクリル酸ジメチルアミノエチル・メタアクリル酸メチルコポリマー、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、キトサンからなる群から選ばれた1又は2以上の高分子物質である請求の範囲4-10のいずれかに記載の結腸特異的薬物放出経口組成物。

13. 腸溶性高分子物質（d）が、メタアクリル酸メチルとメタアクリル酸の1：1の共重合体、メタアクリル酸メチルとメタアクリル酸の2：1の共重合体、

アクリル酸エチルとメタアクリル酸の 1 : 1 の共重合体、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、シエラックからなる群から選ばれた 1 又は 2 以上の高分子物質である請求の範囲 4 - 1 0 のいずれかに記載の結腸特異的薬物放出経口組成物。

- 1 4. 各種ポリペプチド、蛋白質またはこれらの誘導体である請求の範囲 4 - 1 0 のいずれかに記載の結腸特異的薬物放出経口組成物。
- 1 5. 薬物放出経口組成物が、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、またはカプセル剤である請求の範囲 4 - 1 0 のいずれかに記載の結腸特異的薬物放出経口組成物。
- 1 6. 有機酸により溶解する高分子物質 (a) で被覆された薬物 (b) と、消化管下部で腸内細菌により有機酸を速やかに発生する糖類 (c) とから成る組成物が、更に、腸溶性の高分子物質 (d) で被覆されたことから成る、消化管中の結腸で特異的に薬物を放出させる方法。

図 1



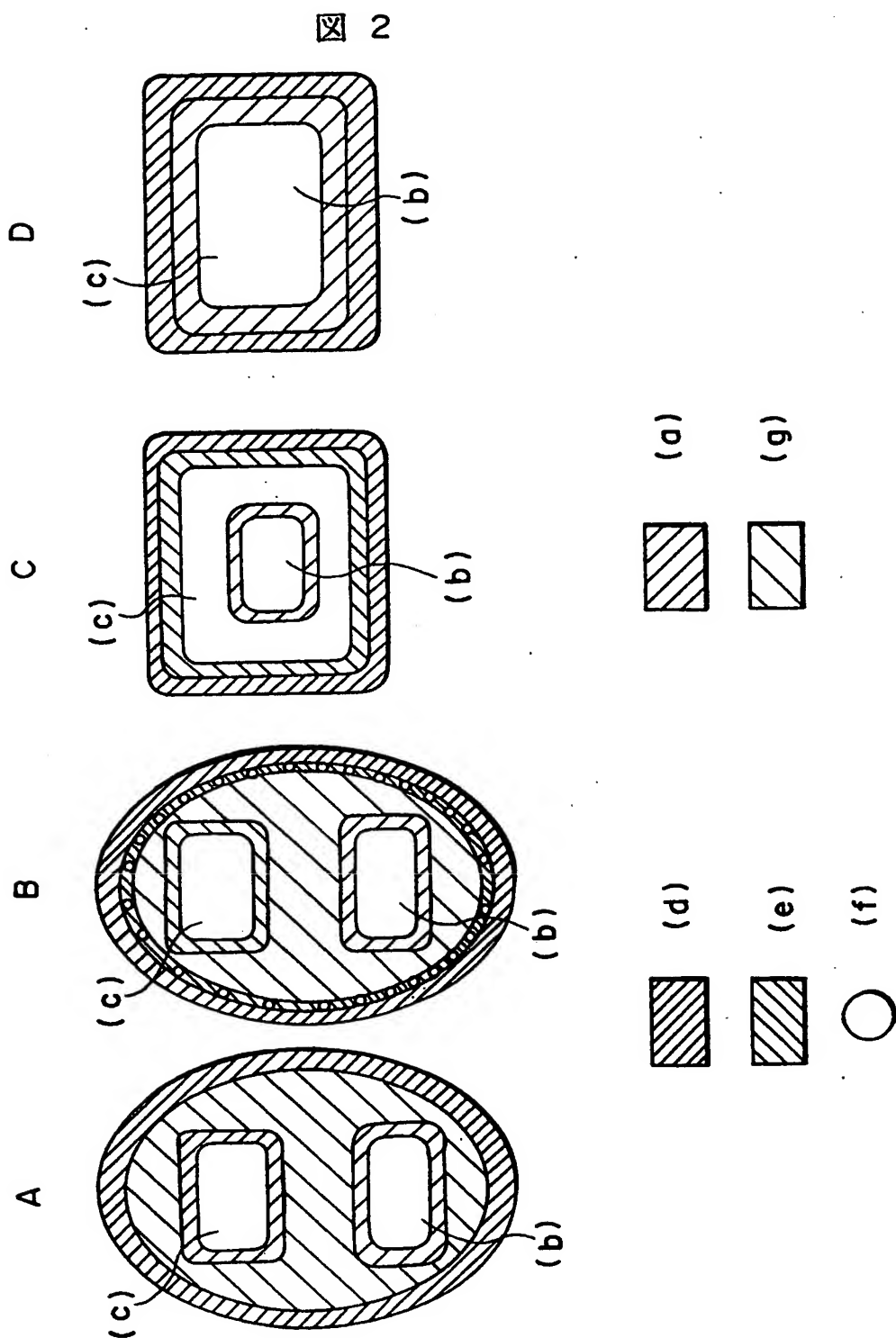


図 3

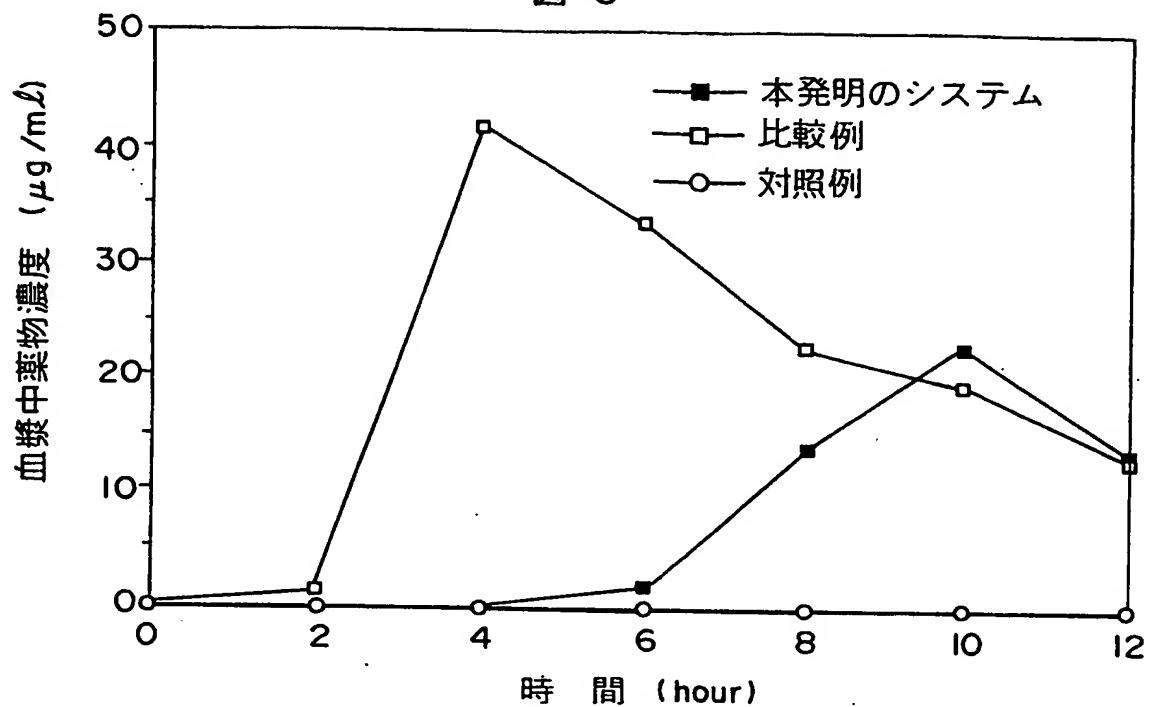


図 4

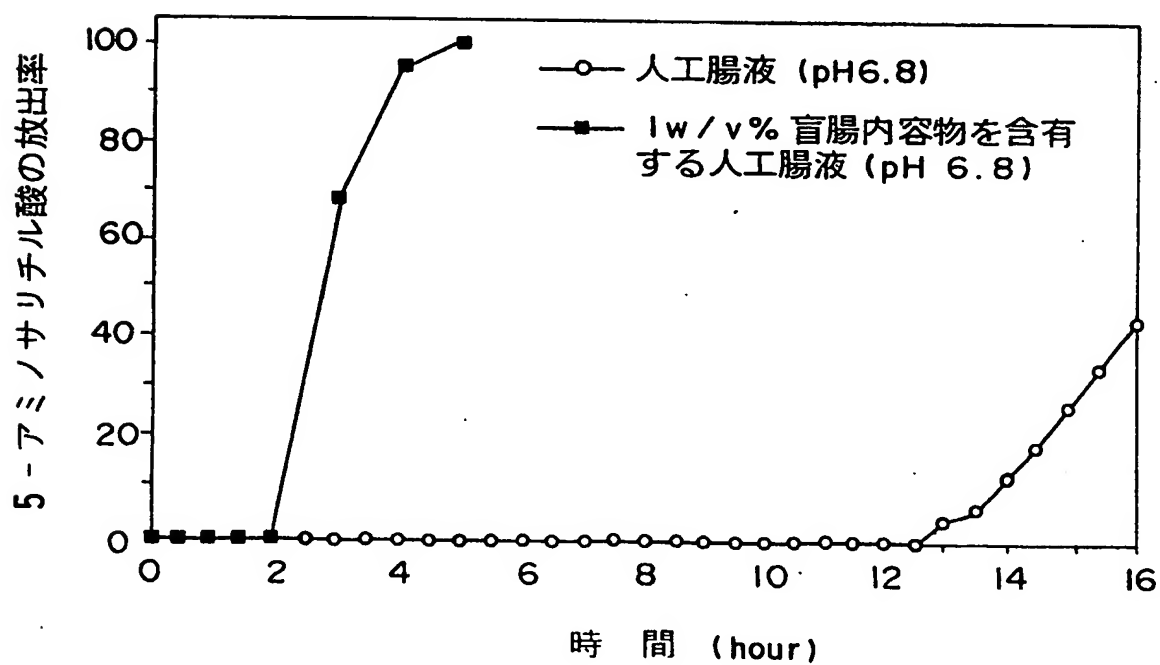
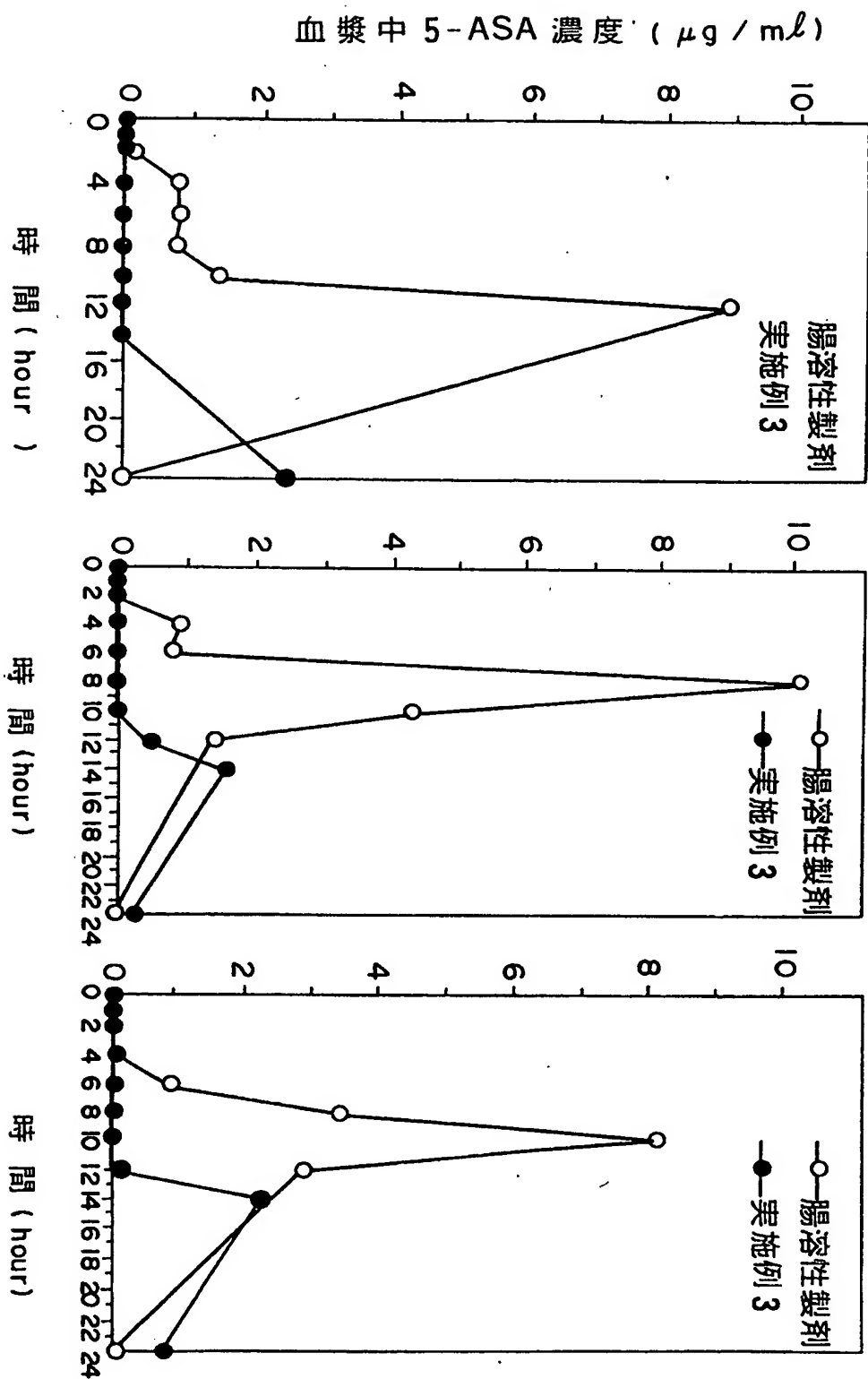


図 5



検体例 1

検体例 2

検体例 3



図 6

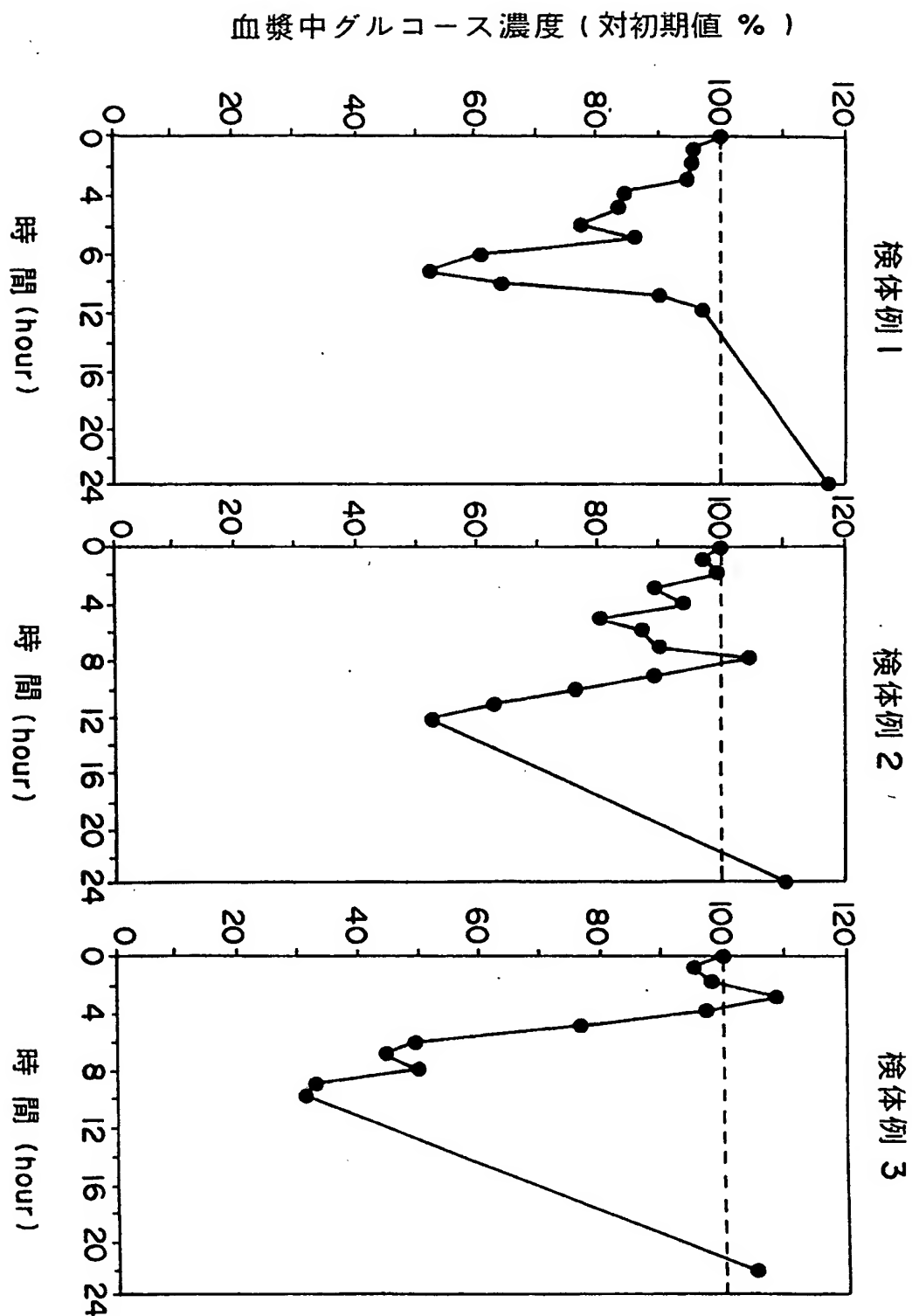


図 7  
血漿中グルコース濃度 (対初期値 %)

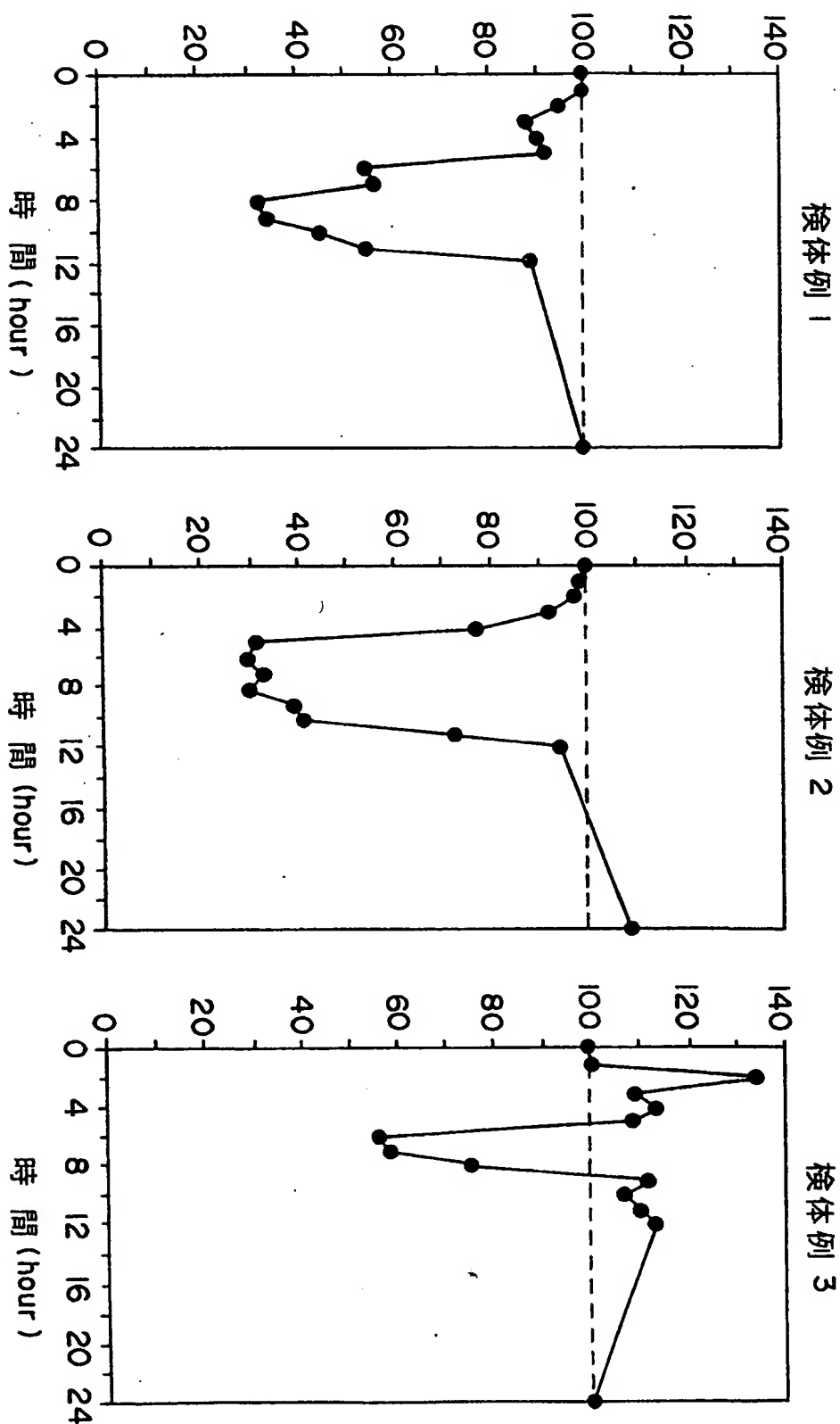


図 8

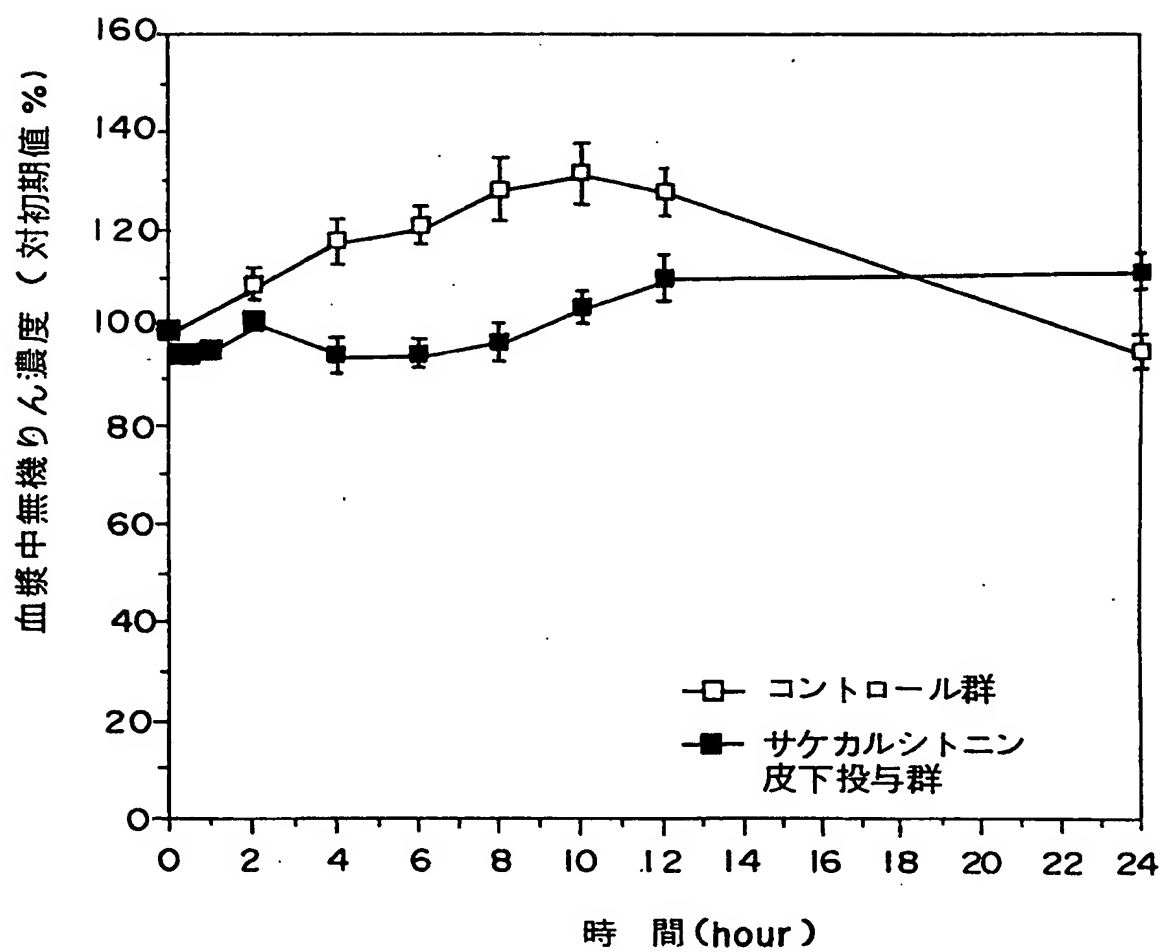


図 9

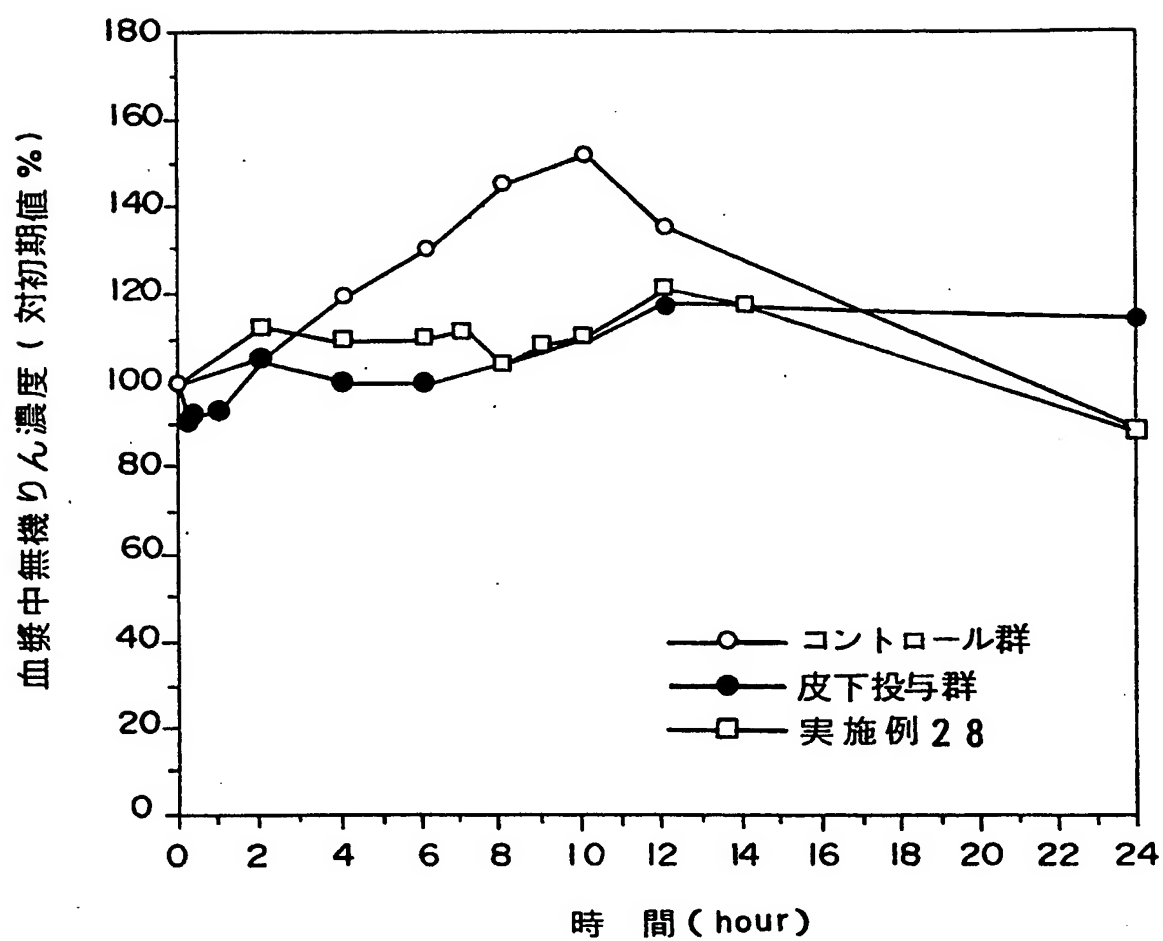
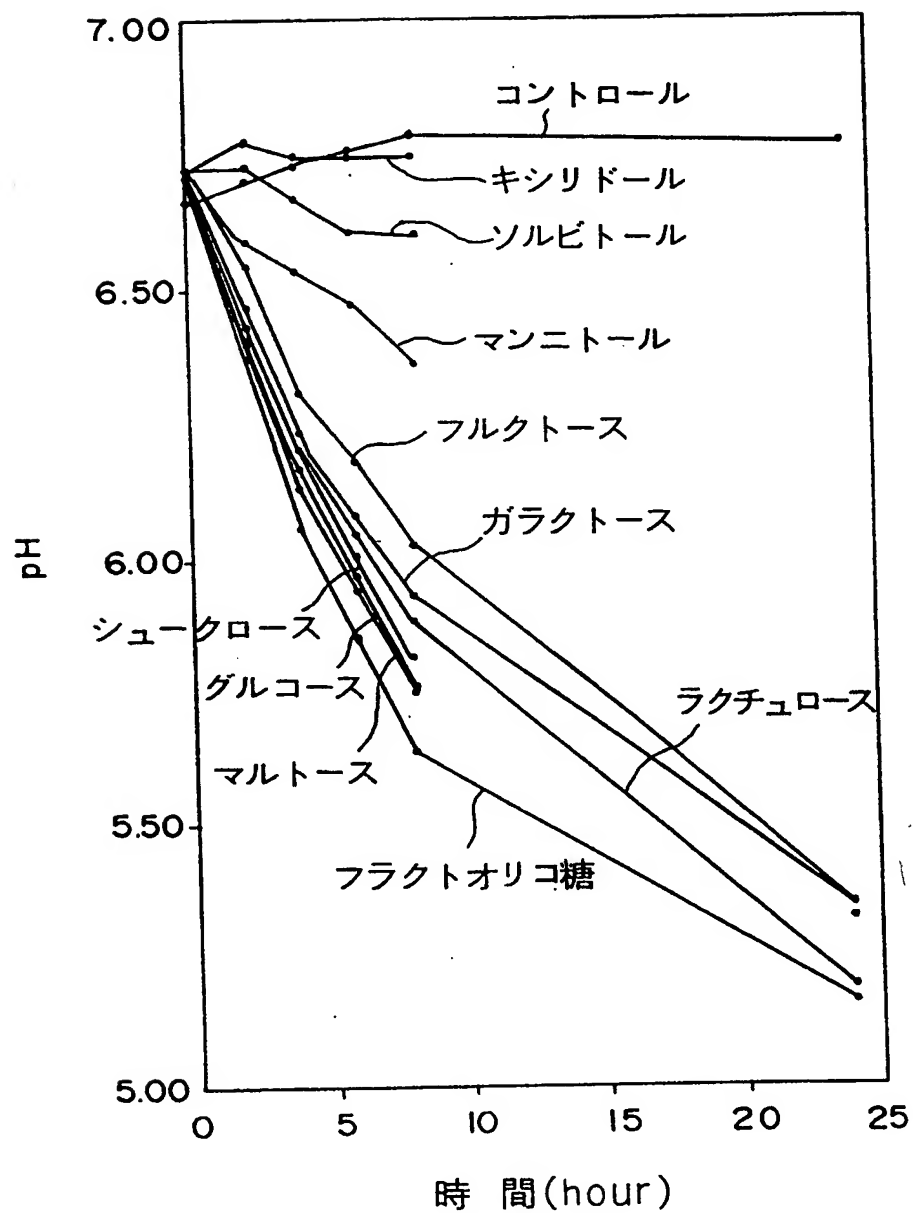


図 10



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/00766

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> A61K47/26

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> A61K47/26

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 4-217924, A (Teikoku Seiyaku Co., Ltd.), August 7, 1992 (07. 08. 92), Lines 2 to 22, left column, page 2 (Family: none)	1 - 16
A	JP, 4-225922, A (Teikoku Seiyaku Co., Ltd.), August 14, 1992 (14. 08. 92), Lines 2 to 15, left column, page 2 (Family: none)	1 - 16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

May 29, 1995 (29. 05. 95)

Date of mailing of the international search report

June 20, 1995 (20. 06. 95)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. A61K47/26		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. A61K47/26		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 4-217924, A (帝國製薬株式会社), 7. 8月. 1992 (07. 08. 92), 第2頁左欄第2行-第22行 (ファミリーなし)	1-16
A	JP, 4-225922, A (帝國製薬株式会社, 他1), 14. 8月. 1992 (14. 08. 92), 第2頁左欄第2行-第15行 (ファミリーなし)	1-16
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列举されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日		国際調査報告の発送日
29. 05. 95		20. 06. 95
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 弘 實 謙 二 4 C 7 4 3 3 電話番号 03-3581-1101 内線 3454

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**